

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE — FACULTÉ DE MÉDECINE

Institut d'Anatomie pathologique

Directeur: Professeur J. L. Nicod

---

# Le nodule d'Aschoff-Klinge dans le myocarde du tuberculeux pulmonaire

## Thèse

présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Lausanne pour l'obtention  
du grade de docteur en médecine

par

**Henri de Courten**

médecin diplômé de la Confédération suisse



1946

---

Editions S. Karger, Bâle



UNIVERSITÉ DE LAUSANNE — FACULTÉ DE MÉDECINE

Institut d'Anatomie pathologique

Directeur: Professeur J. L. Nicod

---

# Le nodule d'Aschoff-Klinge dans le myocarde du tuberculeux pulmonaire

## Thèse

présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Lausanne pour l'obtention  
du grade de docteur en médecine

par

### Henri de Courten

médecin diplômé de la Confédération suisse



1946

---

Editions S. Karger, Bâle

# UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

---

## FACULTÉ DE MÉDECINE

---

*Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne*, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les Professeurs *J-L. Nicod* et *A. Vannotti* et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée:

*Le nodule d'Aschoff-Klinge dans le Myocarde  
du tuberculeux pulmonaire*

présentée par Monsieur *Henri de Courten* pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 22 mai 1946.

*Le Doyen:*

*Prof. R-L. Rochat.*

Si au début de l'ère anatomo-pathologique, l'étude du coeur chez le tuberculeux n'a pas connu une grande faveur, nous le devons sans doute au peu de symptômes cliniques occasionnés par les lésions organiques de l'appareil cardio-vasculaire dans la tuberculose. Préoccupés surtout par les localisations pulmonaires, les grands cliniciens n'attribuèrent tout d'abord qu'une importance secondaire aux troubles cardiaques chez le tuberculeux. Les pathologues eux aussi, ne s'écartant pas de la grande règle générale suivant laquelle l'étude clinique ouvre la voie aux recherches anatomo-cliniques et pathogéniques, ne s'intéressèrent que tardivement à ce sujet. La cardio-pathologie était dominée par le problème des altérations rhumatismales étudiées magistralement par Bouillaud. La cardiopathie rhumatismale et la tuberculose parurent tout d'abord séparées par une cloison étanche, l'une ne survenant qu'à l'exclusion de l'autre. Cet antagonisme lésionnel proclamé surtout par *Rokitansky* fut reconnu par la suite inexact et la découverte de cas intéressants de tuberculose du myocarde fut le point de départ d'une série d'études qui ne visèrent tout d'abord qu'à classer les lésions typiquement tuberculeuses du myocarde, à l'exclusion des altérations du coeur survenant dans la phtisie pulmonaire. La rareté même des cas de tuberculose proprement dite du myocarde justifie la littérature assez abondante qui lui est consacrée, chaque trouvaille d'autopsie ou presque, faisant l'objet d'une publication. Dans la tuberculose toutefois, le coeur est touché de nombreuses façons ressortissant à des mécanismes variés, complexes, et parfois même incomplètement élucidés. Il peut arriver que le bacille de Koch, soit par envahissement de proche en proche, soit le plus souvent par

bacillémie, viennent se fixer dans le tissu cardiaque et y suscite le développement de lésions à caractères nettement spécifiques. Bien plus fréquemment toutefois, le coeur du tuberculeux est touché indirectement sans qu'il ait donné nécessairement l'hospitalité au bacille lui-même. Le bacille en effet peut causer des lésions à distance et faire participer le coeur à des processus inflammatoires pour lesquels il est difficile de faire la preuve d'une relation de causalité directe avec la tuberculose. Il y a donc place pour une étude du coeur chez les tuberculeux, distincte de celle de la tuberculose cardiaque proprement dite.

Nous nous attacherons spécialement dans ce travail à l'étude des lésions morphologiquement non spécifiques qui entrent dans le cadre de l'infection tuberculeuse. Le bacille de Koch peut en effet déclencher dans l'organisme des réactions qui se rencontrent dans d'autres infections, des réactions de groupes dirons-nous. Si nous suivons le film des altérations causées par le bacille tuberculeux ou ses toxines, nous pouvons constater que la lésion dite spécifique n'est qu'un stade de l'évolution inflammatoire. Dans la tuberculose cette évolution ne déroge pas aux lois que suivent toutes les inflammations. Il est plausible dès lors que, passant par les différents stades de l'inflammation, l'infection tuberculeuse puisse faire apparaître des images semblables à celles que nous trouvons dans d'autres infections. Nous pensons là surtout aux infiltrats inflammatoires découverts il y a quelques années dans le coeur du tuberculeux pulmonaire et qui ont de grandes ressemblances avec le nodule d'Aschoff de la myocardite rhumatismale. Nous en ferons l'objet principal de notre étude, non pas pour déceler éventuellement les relations de causalité entre le bacille de Koch et le rhumatisme — question très disputée à l'heure actuelle — mais pour situer la tuberculose dans le cadre général de l'inflammation. Les lésions causées par le bacille de Koch peuvent en effet demeurer tout à fait banales puis présenter pendant une période donnée les caractères d'une spécificité plus ou moins accusée. Cette spécificité sera spécialement marquée au stade productif des lésions, au moment de l'apparition d'un granulome. Cependant même à ce stade nous pouvons émettre des doutes quant à la nature spécifique de l'agent étiologique. Si l'agent bactérien joue en effet un rôle déterminant dans l'apparition des lésions, il n'est pas seul à en influencer l'image histologique. Le terrain sur lequel elles apparaissent, la constitution du sujet, les réactions allergiques jouent également un grand rôle dans tous les processus biologiques. L'organisme n'est pas une fabrique d'images histologiques différentes pour chaque agent pathogène; il produit quelques grands types de réactions inflammatoires et nous pensons que dès lors des réponses tissulaires semblables peuvent résulter de l'attaque d'agents bactériens différents. Nous ne doutons pas que quelques caractères différentiels souvent minimes puissent subsister pour l'observateur averti, mais ces signes distinctifs, souvent subjectifs, n'entraînent pas nécessairement la conviction de tous les auteurs. Ainsi donc, alors que l'agent pathogène peut être tout différent le granulome inflammatoire présentera des analogies de structure si frappantes que sa spécificité histologique pourra dès lors être mise en doute. Notre étude contribuera, nous l'espérons, à le démontrer tout en aidant à éclaircir les relations qui peuvent exister entre la tuberculose et les cardiopathies, particulièrement dans la phthisie pulmonaire.

### 1. *Le coeur tuberculeux et le coeur des tuberculeux.*

Pour situer notre sujet il est nécessaire tout d'abord de procéder à une classification des lésions que le bacille de Koch ou ses produits peuvent occasionner dans le myocarde, à l'exclusion du péricarde et de l'endocarde.

Plusieurs auteurs depuis *Raviart* (1906) se sont occupés de ce problème et ont cherché à englober dans leurs classifications toutes les altérations du myocarde chez le tuberculeux. Basées sur l'étiologie et la morphologie des lésions, ces classifications pèchent en général par manque de clarté quand nous arrivons aux lésions limites où il est souvent difficile de faire la part de ce qui étiologiquement est encore tuberculeux d'avec ce qui morphologiquement n'a plus aucun caractère spécifique. Pour notre part nous leur préférons une classification beaucoup plus simple basée principalement sur l'étiologie. Nous distinguerons donc :

1. Les lésions tuberculeuses histologiquement spécifiques du myocarde.
2. Les lésions inflammatoires secondaires à la tuberculose ou sans spécificité histologique.

Alors que dans le premier cas nous avons à faire à des lésions autonomes de l'appareil cardiaque dont l'étiologie est garantie par la spécificité histologique et bactériologique, nous rangerons dans notre seconde classe les altérations inflammatoires dépourvues histologiquement de caractère spécifique et dont les relations primaires avec les bacilles tuberculeux ne semblent pas évidentes. Nous pouvons en effet opposer à la tuberculose proprement dite du myocarde, les lésions réactionelles du coeur vis-à-vis de l'infection tuberculeuse d'autres organes et principalement des poumons. Ces dernières lésions, nous les réunirons sous la dénomination de „coeur du tuberculeux“ pour les distinguer de la tuberculose du coeur proprement dite.

#### *I. Tuberculose du coeur (lésions histologiquement spécifiques).*

Si l'on fait état des statistiques, la tuberculose vraie du muscle cardiaque est une lésion rare. Cette rareté ne réside pas dans une immunité particulière locale comme on l'a volontiers admis, mais bien dans le fait que le tissu musculaire en général est difficilement tuberculisable. *Hübschmann* dans son traité d'anatomie pathologique de la tuberculose publié en 1928 divise la tuberculose du myocarde en trois classes :

1. *La tuberculose miliaire* semblable à celle que l'on peut rencontrer dans tous les organes au cours des tuberculoses hémato-gènes aiguës, des septicémies tuberculeuses. Il ne croit pas à une prédilection pour un compartiment quelconque du coeur. Il admet toutefois que les tubercules siègent plus volontiers dans le tissu sous-endocardique.

2. *La tuberculose solitaire* dont le tubercule peut atteindre la grosseur d'une noix et même d'avantage. Localisation rare, elle a été le sujet de nombreuses publications précisément du fait de sa rareté (environ 120 cas). Il s'agit en général d'une petite tumeur isolée ou multiple, née apparemment par propagation bacillaire le long des vaisseaux lymphatiques à partir des ganglions médiastinaux.

3. *La myocardite tuberculeuse* dans laquelle nous ne comprendrons que les infiltrations tuberculeuses diffuses constituées par les éléments habituels du granulome tuberculeux: cellules géantes, cellules épithélioïdes, lymphocytes. Ces éléments peuvent quelquefois se grouper par champ et former de vrais follicules. *Raviart*, parle alors de myocardite tuberculeuse folliculaire. D'autrefois on ne trouve que quelques petits foyers de caséification, quelques cellules de Langhans isolées dans un tissu scléreux, qui signent la nature tuberculeuse de l'infection. Nous pouvons sans aucun doute ranger ces cas dans le cadre de la myocardite tuberculeuse; mais nous ne sommes plus d'accord avec beaucoup d'autres comme *Bruckner*, *Lüscher*, *Sanger*, quand ils mettent sur le compte de la tuberculose certaines inflammations banales, trouvées dans le myocarde des tuberculeux, que nous mettrons dans notre seconde grande classe, celle des lésions banales du coeur des tuberculeux.

## II. Coeur des tuberculeux.

Parmi les altérations banales du myocarde chez le tuberculeux nous distinguerons avec *Fiessinger* et *Töppich* les lésions interstitielles (myocardite interstitielle) auxquelles s'opposent les altérations dégénératives du parenchyme (myocardite parenchymateuse ou dégénérative). Dans la tuberculose elles n'ont pas l'importance qu'elles peuvent acquérir dans d'autres maladies infectieuses telles la dyphtérie, la scarlatine ou la fièvre typhoïde dans lesquelles l'atteinte du parenchyme joue le rôle principal. Elles apparaissent toutefois dans le coeur des tuberculeux et *Töppich* les trouve plus fréquemment que les lésions interstitielles qui, à son avis, sont assez rares. Cet auteur classe les lésions dégénératives de la fibre musculaire en deux groupes principaux: 1. la dégénérescence grasseuse; 2. l'atrophie brune. Dans notre étude du myocarde des tuberculeux nous avons pu confirmer la présence de ces lésions dégénératives dans la fibre musculaire cardiaque. L'atrophie brune est une altération commune au myocarde de tous les tuberculeux cachectiques; quant à la dégénérescence grasseuse elle est beaucoup moins fréquente et semble apparaître spécialement dans les formes très toxiques. Certains auteurs comme *Poncet* et *Liebermeister* les rangent parmi les

lésions spécifiques. Il nous semble difficile d'admettre cette spécificité puisque nous les retrouvons dans tous les cas de maladies toxico-infectieuses. Si les toxines microbiennes jouent un rôle important dans leur apparition, nous devons ajouter comme facteur étiologique l'anoxémie, qui à l'heure actuelle est incriminée par de nombreux auteurs.

À côté de l'atteinte parenchymateuse, les lésions du tissu conjonctif ont particulièrement retenu l'attention. On les a rangées dans le cadre des myocardites interstitielles qui nous montrent diverses images communes à de nombreuses maladies aiguës et chroniques d'étiologie variée: prolifération du tissu interstitiel, infiltration leuco-lymphocytaire, légère péri et mésartérite et finalement cicatrice scléreuse. Ces lésions interstitielles du cœur des tuberculeux ont été spécialement étudiées par *Liebermeister* et les auteurs français. *Raviart* pense dans ces cas à la tuberculose inflammatoire de *Poncet* qui peut provoquer des lésions morphologiquement banales mais étiologiquement tuberculeuses. La difficulté de prouver leur origine bacillaire provient du fait qu'au moment où nous l'observons le processus est le plus souvent cicatriciel et nous savons qu'il est difficile si ce n'est impossible de déterminer l'étiologie d'une cicatrice même si elle a été précédée d'une lésion spécifique. Nous croyons donc que les processus que les Français rangent dans la tuberculose inflammatoire de *Poncet*, sont de nature générale et ne se distinguent histologiquement en rien de ceux que l'on rencontre dans d'autres maladies infectieuses.

La pathogénie de ces lésions ne repose pas encore sur des bases claires. La plupart des auteurs français pensent qu'elles ne sont pas le produit des bacilles eux-mêmes, mais de leurs toxines qui agiraient ainsi à distance. On parle alors de myocarditis specifica toxica. *Massini* et *Lüscher* ont réussi, en 1921, à obtenir la tuberculisation du cobaye par l'inoculation de particules de myocarde atteint d'inflammation interstitielle diffuse. Cette preuve n'est toutefois pas convaincante de l'étiologie tuberculeuse de ces lésions. Nous savons en effet, par de nombreuses recherches expérimentales, que chez la plupart des tuberculeux la bacillémie est fréquente surtout à la période terminale de la phtisie. Les bacilles circulant dans le courant sanguin ne causent pas nécessairement une lésion lors de leur passage dans un organe. On pourrait dès lors attribuer cette tuberculisation positive à la présence fortuite de bacilles dans les vaisseaux du cœur au moment de leur inoculation avec les particules du myocarde.

Sans mettre en doute le résultat de ces auteurs, nous croyons plus prudent de considérer avec *Hübschmann* ces lésions de myocardite interstitielle comme étant le résultat de processus irritatifs prolongés sur le myocarde. Ces irritations ne proviennent pas directement du bacille lui-même ni de ses toxines, mais elles sont le produit de la tuberculose en tant qu'intoxication générale d'un organisme dans lequel entrent en jeu, à côté du bacille et de ses sous-produits, des troubles métaboliques dûs à la destruction des tissus et à l'infection mixte qui toujours, dans la phtisie, se surajoute à la lésion spécifique.

A côté de ces lésions sans images histologiquement tuberculeuses on a décrit depuis quelques années des granulomes rhumatoïdes offrant certaines analogies avec le nodule d'Aschoff de la myocardite rhumatismale vraie.

A la suite d'un travail de *Brockausen* (1930) les Japonais *Masugi*, *Murasawa* et *Yä-Shu* ont fait des recherches systématiques sur le myocarde des tuberculeux et ont signalé la présence fréquente de nodules inflammatoires, type Aschoff, qu'il rangèrent dans les produits de la myocardite interstitielle tuberculeuse.

Cette découverte dans le coeur des tuberculeux, d'une lésion taxée jusque là de spécifique pour la myocardite rhumatismale, nous a incité à contrôler ces recherches. Nous ne le ferons toutefois pas dans le but, qu'ils ont eu, de chercher à prouver l'étiologie tuberculeuse du rhumatisme vrai en étudiant les passages éventuels du follicule tuberculeux au nodule d'Aschoff. Nous envisagerons le problème sous un aspect beaucoup plus général, celui de la spécificité d'une lésion qui au cours de ces dernières années, avec les données nouvelles de l'immunologie, a été l'objet de nombreuses controverses. Reprenant l'étude de la granulomatose du coeur chez le tuberculeux, nous essayerons d'en fixer les caractères qui nous rapprocheront soit du nodule d'Aschoff, soit du follicule tuberculeux et cette étude comparative nous permettra de tirer des conclusions quant à la spécificité du granulome inflammatoire en général.

## 2. Le nodule aschovien dans le coeur des tuberculeux.

Le nodule d'Aschoff étant à la base de nos recherches, il pourrait y avoir intérêt à résumer ici les travaux qui lui ont été consacrés depuis près de quarante ans. Mais il est aujourd'hui si classique que nous pouvons renoncer à pareille entreprise et nous contenter de rappeler, selon les propres termes d'*Aschoff*, qu'il est dû à „la coa-

lescence d'éléments assez volumineux pourvus d'un ou de plusieurs noyaux anormalement gros, étranglés quelquefois ou polymorphes. L'ensemble du nodule a souvent l'aspect d'un éventail ou d'une rosette, dont le centre est occupé fréquemment par une masse nécrotique faiblement ou anormalement colorable et la périphérie formée de gros noyaux". Les grosses cellules rappellent les éléments de certains sarcomes. Elles s'accompagnent de lymphocytes et de polynucléaires. Le nodule évolue vers la sclérose cicatricielle.

A ce nodule s'est attachée progressivement une valeur spécifique (*Aschoff, Tawara, Fraenkel, Mönckeberg*) jusqu'au moment où *Schmorl* (1914) le découvrit dans un cas de scarlatine et où *Klinge* vint démontrer qu'il n'était en somme qu'une réponse allergique du mésenchyme à des atteintes toxiques diverses. Nous verrons plus loin que sa présence dans le myocarde du phtisique vient à son tour battre en brèche le dogme de sa spécificité.

Dans le muscle cardiaque c'est *Fiessinger* et *Liebermeister* qui, les premiers, signalèrent la présence, non pas de granulomes proprement dits, mais d'une prolifération exagérée du tissu interstitiel autour des artères, avec quelquefois de la mésartérite et de la périartérite et par places quelques petits infiltrats cellulaires allongés ou arrondis. Mais ces faits ne purent être confirmés par *Töppich* ni par *Pagel*.

En 1915 *Lubarsch* trouve par hasard des nodules d'Aschoff chez des malades non atteints d'affection rhumatismale, dont l'un avait une tuberculose pulmonaire. Poursuivant ses recherches il renouvelle sa découverte, mais l'attribue davantage à une coïncidence qu'à une même cause. *Wätjen*, en 1927, pense au nodule d'Aschoff en présence de groupements cellulaires particuliers dans une myocardite tuberculeuse qui, dans la paroi des vaisseaux, rappellent l'artérite noueuse rhumatismale. En 1930, *Brockausen* fait la même constatation mais avec encore plus de netteté. Toutefois il croit pouvoir distinguer les granulomes du tuberculeux des nodules d'Aschoff typiques en ce que les premiers sont plus gros et la disposition de leurs éléments moins régulière. Chez son malade — un artérioloscéléreux des reins — l'autopsie ne révéla qu'un seul foyer tuberculeux calcifié dans le lobe supérieur du poumon droit, source éventuelle de toxines tuberculeuses suffisante pour expliquer une réaction granulomateuse allergique dans le myocarde. En 1933 *Gouley, Bellet* et *Mc Millan* voient aussi des nodules de type aschovien dans une tuberculose massive du muscle cardiaque.

Mais en fait c'est *Masugi*, *Murasawa* et *Yä-Shu* qui s'attachent à l'étude systématique du problème soulevé par les découvertes précédentes. Dès 1933 ils constatent fréquemment la présence de nodules d'Aschoff dans le myocarde de phtisiques sans antécédents rhumatismaux. Les tissus péri-amygdaliens abritent aussi parfois des follicules tuberculeux typiques avec des granulomes à facies aschovien. Et le Ziehl permettait d'affirmer la présence de BK tant dans le myocarde qu'autour des amygdales. C'est ainsi que chez 215 phtisiques de toutes formes et de tout âge, les auteurs japonais purent déceler des foyers granulomateux dans 35 cas, dont 11 avec coexistence d'images nettes de tuberculose miliaire. Dans 28 autres cas ils découvrirent uniquement une tuberculose miliaire banale. C'est donc 16,2 % des cas avec nodules aschoviens et les auteurs laissent supposer qu'avec des recherches plus poussées ce pourcentage eut été encore plus élevé.

Il est particulièrement important de noter que des formes de passage entre follicules tuberculeux type et nodules aschoviens, permettent de leur supposer une cause commune. Le nodule rhumatismal devient en effet peu à peu atypique, rhumatoïde, puis rhumatoïde fibreux, avec par places des cellules géantes du type de Langhans et même des éléments analogues aux cellules épithélioïdes. Puis le granulome peut se présenter sous la forme d'amas de cellules à protoplasma légèrement basophile nageant dans une masse fibrinoïde sur le pourtour des artérioles. Ce passage à la cellule épithélioïde confère à la lésion un caractère tuberculoïde indiscutable, d'autant plus qu'alors des lymphocytes apparaissent à la périphérie du granulome.

Dans l'exposé de *Masugi* il est frappant de remarquer que si les formes aschoviennes sont isolées ou pures, les formes tuberculoïdes sont quasi toujours accompagnées de lésions typiques pour une miliaire. Toutefois tous les cas provenant de tuberculeux pulmonaires avérés, il n'est pas exclu que les malades aient tous fait plus ou moins de miliaire, car nous connaissons la fréquence des poussées granuliques terminales dans la phtisie (*Nicod* et *Mamie*).

Une contre-épreuve – soit l'étude de 24 cas de cardiopathies rhumatismales sans tuberculose – montre à *Masugi* et à ses élèves que le nodule d'Aschoff est loin d'être toujours pur et que souvent il prend un facies analogue à celui du granulome interstitiel des phtisiques. Ces recherches remettent ainsi en question la spécificité et du tubercule et du nodule aschovien.

Dans la suite *Ozawa*, examinant 187 phtisiques et 19 rhumatismaux, trouve dans 41 cas (29 tuberculoses pulmonaires exsudatives, 10 productives et 2 miliaires) des nodules aschoviens dans le myocarde. Les cicatrices allongées en fuseau autour des vaisseaux, si caractéristiques pour *Aschoff* dans la myocardite rhumatismale ne se retrouvent que rarement dans la myocardite granulomateuse du tuberculeux. De plus si le nodule d'Aschoff a une affinité particulière pour la couche sous-endocardique, le granulome du phtisique siège de préférence plus profondément, autour des vaisseaux. Enfin le nodule aschovien est plus ordonné dans ses éléments et la réaction cellulaire périphérique y est moindre.

Sur 120 cas de tuberculose, *Franz* retrouve 10 fois les images décrites par les auteurs japonais. Toutefois le nodule aschovien typique est rare, alors que le granulome rhumatoïde décrit par *Masugi* est beaucoup plus fréquent. Mais *Franz* ne lui attache aucune spécificité tuberculeuse: il l'attribue à l'infection mixte qui accompagne toute phtisie caverneuse (*Roulet*).

L'examen systématique de 65 coeurs d'individus morts de tuberculose pulmonaire révèle à *Giudizi* des granulomes de type aschovien dans 49 % des cas, pourcentage qui équivaut à celui de la présence des nodules dans le rhumatisme de Bouillaud. Si la ressemblance existe entre le follicule et le nodule, la recherche de bacilles a constamment donné un résultat négatif.

En 1940 *Takeda* et ses élèves *Simpo* et *Yamada* trouvent dans 39 cas sur 350 phtisiques des granulomes surtout fibro-histiocytaires avec lymphocytes et leucocytes qu'ils classent en trois groupes:

1. les granulomes identiques au nodule d'Aschoff (2 cas);
  2. les granulomes à cellules fortement basophiles qui ont une grande ressemblance avec le nodule d'Aschoff (14 cas);
  3. les granulomes avec éléments formant passage aux cellules épithélioïdes (23 cas, dont 9 avec follicules tuberculeux typiques).
- Les porteurs de ces nodules se répartissaient en 12 cas de tuberculose exsudative, 13 de tuberculose productive et 11 miliaires. La tuberculose productive est ainsi plus fréquente que chez *Ozawa* et la caverne ne joue pas le même rôle que chez *Franz*.

Poursuivant leurs recherches les auteurs japonais trouvent des granulomes semblables dans 13 cas sur 120 (11 %) de maladies infectieuses avec phénomènes d'allergie: pneumonie croupeuse, lues, typhoïde, septicémie, pharyngite ulcéreuse, pneumonie en hépatisation grise, endocardite. Dans la pneumonie croupeuse ils recon-

naissent les trois stades du granulome décrits par *Klinge* dans le rhumatisme allergique: le faible infiltrat basophile avec dégénérescence fibrinoïde, le granulome à cellules basophiles polymorphes et la cicatrice. Des réinjections successives de BK chez le lapin allergisé font apparaître dans le myocarde des nodules nettement aschoviens, tandis que dans les muscles squelettiques ils sont plus proches de ceux du coeur des phtisiques.

*Tsuruoka*, en 1940, étudiant la myocardite interstitielle, découvre à son tour 38 cas de granulomes myocardiques sur 150 tuberculeux. Dans 15 cas, à côté des nodules, il y a une infiltration lymphocytaire ubiquitaire. Dans 4 observations il y a myocardite diffuse (neutrophiles et lymphocytes), follicules tuberculeux et granulomes aschoviens. Et des formes de passage sont visibles entre les deux types de nodules.

Enfin *Lanza*, sur 70 myocards de tuberculeux, note une fois un nodule d'Aschoff typique et dans le 18 % des cas des granulomes périvasculaires ou interstitiels qui se distinguent du type par des histiocytes plus petits et par l'absence de cellules géantes aschoviennes et de nécrose fibrinoïde. Il n'en fait pas des tubercules atypiques, mais des productions hyperergiques en réponse à des poisons bacillaires divers.

En résumé tous ceux qui les ont cherchés ont trouvé les granulomes vus par *Masugi*. Les opinions ne diffèrent qu'à propos de leur interprétation et surtout de leur rôle dans le problème étiologique du rhumatisme.

Il faut pourtant excepter *Wuhrmann* qui, dans une très consciencieuse étude de la myocardite aiguë, déclare n'avoir jamais rencontré de véritables nodules rhumatismaux chez ses phtisiques au point qu'avec *Aschoff* il pense à la possibilité d'infections doubles, à la fois rhumatismale et tuberculeuse.

### 3. Recherches personnelles.

Nous basant principalement sur les recherches de *Masugi*, *Murasawa* et *Yä-Shu*, nous avons à notre tour entrepris l'étude systématique du myocarde de phtisiques autopsiés à l'Institut d'anatomie pathologique de Lausanne au cours d'une période de douze mois, en 1937 et 1938. Sans tenir compte du type des lésions pulmonaires ni du stade de la tuberculose, nous nous sommes attaché tout simplement à vérifier les résultats publiés par les auteurs japonais.

Ignorant la technique qu'ils ont employée, nous avons prélevé systématiquement à chaque autopsie de phtisiques trois fragments du myocarde soit un premier du ventricule droit, un deuxième du ventricule gauche, et un troisième du septum interventriculaire. Pour exclure toute cause de fortuité – ne pensait-on pas toujours au rhumatisme articulaire aigu devant un granulome du myocarde ? – nous avons examiné de la même façon 14 myocordes prélevés au cours d'autopsies d'individus décédés d'affections et d'âges divers : sepsis lenta, broncho-pneumonie, poliomyélite, pachyméningite, hémorragies, iléus, tumeurs cérébrales, etc.

Les fragments du myocarde sont fixés dans la formaline à 4 %, puis inclus dans la paraffine. Les blocs sont ensuite débités en série et orientés de façon à obtenir sur la coupe, si possible l'endocarde et la masse musculaire sous-jacente. Chaque cas nous fournit ainsi trois types de coupes différentes qui sont ensuite colorées au safran par la méthode de Masson.

Nous avons ainsi examiné 70 cas sur lesquels il y a 56 tuberculeux pulmonaires et 14 témoins sans tuberculose.

Parmi les cas de phtisie il en est 2 avec atteinte rhumatismale certaine tant par les antécédents cliniques que par l'autopsie.

Dans les 56 cas de tuberculose pulmonaire nous avons pu noter 11 fois (soit 19,6 %) la présence de granulomes dans le myocarde, abstraction faite des 2 observations où le rhumatisme polyartculaire existait à côté de la tuberculose. Parmi les témoins nous n'avons trouvé qu'une fois des nodules inflammatoires et encore était-ce dans un cas de sepsis lenta, fait déjà signalé par maints auteurs.

Nous donnerons de toutes nos observations un bref résumé de l'anamnèse et des diagnostics anatomique et histologique. Comme il nous est impossible de reproduire par le dessin chaque image nodulaire rencontrée, nous avons préféré prendre dans le nombre quelques formes qui nous aideront à tenter d'expliquer la genèse du granulome et son passage éventuel au follicule tuberculeux. Pour exclure toute possibilité d'atteinte rhumatismale dans le passé, nous nous sommes basé sur les anamnèses cliniques. Mais nous devons faire remarquer que ces anamnèses n'avaient pas été prises dans le sens spécial de cette recherche d'antécédents rhumatismaux et qu'il est juste de penser que souvent une poussée rhumatismale peut avoir échappé à un patient atteint de tuberculose pulmonaire.

L'examen clinique du coeur a également fait l'objet de notre attention. Comme tous nos patients ne possédaient pas dans leur dossier un électrocardiogramme, nous avons renoncé à utiliser ce document. Par contre, nous nous sommes attaché à noter exactement les données cliniques cardiaques dans les histoires de nos malades.

*Observation I.*

A 3/37 L. S. femme de 34 ans, ménagère.

*Anamnèse*: Pas de maladie d'enfance. Depuis 1936 toux avec état fébrile intermittent, fatigue générale.

Puella publica depuis l'âge de 22 ans. En 1929 Wa R. + + +. Rien au poumon radiologiquement. En 1930 accouchement par forceps. Enfant mort à deux mois. Depuis l'accouchement augmentation de la toux et des crachats, amaigrissement. Entrée à l'hôpital le 9 novembre 1936. Température fébrile entre 38 et 39 degrés. B. K. positifs dans les crachats. Cachexie de plus en plus marquée, exitus le 1. I. 1937.

Au point de vue clinique: bruits du coeur réguliers, pas de souffle, pas de galop.

*Diagnostic anatomique*: Tbc. pulmonaire bilatérale: ulcérocavitaire aux lobes supérieurs, lobulaire exsudative au poumon droit, acineuse productive au lobe inf. droit. Pleurésie fibrineuse avec adhérences, foyers multiples de broncho-pneumonie au lobe inf. Bronchectasies à la base du poumon gauche. Symphyse pleurale. Stase et stéatose du foie. Fibrose de la rate. Dilatation aigue du coeur.

*Examen histologique du coeur*: Fibres musculaires minces. Pas d'augmentation du tissu fibreux. Pas de graisse dans les cellules. A côté d'un vaisseau se trouvent quelques cellules allongées comme des cellules épithélioïdes groupées en un petit nodule d'aspect du nodule d'Aschoff. Au centre de ce nodule une ou deux grosses cellules à noyaux multiples, fortement colorés. Autour d'un autre vaisseau nous trouvons quelques cellules isolées, d'aspect épithélioïde.

*Observation II.*

A 20/37 R. S. femme de 20 ans.

*Anamnèse*: En bas âge coqueluche et oreillons. Pas d'autres maladies d'enfance. Pas de rhumatisme articulaire aigu. En 1932 abcès de la région maxillaire inf. droite d'origine dentaire. En 1934 soigne son père atteint de phtisie pulmonaire. Prend froid à cette époque et tousse depuis novembre 1934. On découvre à ce moment une Tbc. pulmonaire ulcérée du lobe inf. droit; traitée par PNO inefficace. Quitte l'Hôpital cantonal de Lausanne le 14. 10. 1935. Séjour à Leysin en 1936 pendant neuf mois. Pas d'amélioration. Rentre à Lausanne le 30. 11. 1936. La Tbc. évolue constamment. Exitus le 11. I. 1937.

Au point de vue cardiaque pas de signes cliniques d'affection rhumatismale.

*Diagnostic anatomique*: Tbc. pulmonaire bilat.: ulcéro-cavitaire, acineuse et lobulaire productive et exsudative aux deux poumons. Symphyse pleurale droite. Adhérences pleurales au sommet gauche. Bronchectasies à la base g. Tbc. ulcéreuse du larynx. Tbc. ulcéreuse de l'intestin grêle et du colon ascendant. Tbc. miliare du foie et de la rate. Tbc. et atrophie du diaphragme. Cachexie. Oedème pulmonaire.

*Examen histologique du coeur*: Fibres musculaires régulières. Tissu fibreux non augmenté. Quelques foyers d'aspect inflammatoire avec à leur centre quelques grosses cellules entourées de quelques lymphocytes. Ces foyers ne montrent aucun caractère spécifiquement tuberculeux et ressemblent au nodule d'Aschoff. Ailleurs, près d'un vaisseau, petits amas de cellules rondes disposées parallèlement sur une trame fibro-conjonctive régulière. Pas de cellules géantes du type de Langhaus.

*Observation III.*

A 110/37, M. C. Homme de 37 ans, agriculteur.

*Anamnèse:* Pas de maladie d'enfance. N'a jamais souffert de rhumatisme aigu. A fait tout son service militaire dans la cavalerie sans grave maladie. A travaillé toute sa vie comme agriculteur dans la campagne.

Depuis 1932 toussé régulièrement l'hiver et doit s'aliter quelques jours. Se sent en bonne santé durant la belle saison. Depuis le début de 1936 toutefois se plaint de fatigue et de transpirations nocturnes. On découvre une Tbc. pulmonaire qui va en s'aggravant rapidement. Décès le 28. 2. 1937.

Cliniquement aucun signe d'affection cardiaque.

*Diagnostic anatomique:* Tbc. pulmonaire bilat.: ulcéro-cavitaire au sommet gauche, acineuse et lobulaire exsudative spécialement à droite. Acineuse productive spécialement à gauche. Pleurésie fibrineuse à dr. adhérences pleurales fibreuses des deux côtés. Tuméfaction aigue de la rate. Cachexie. Légère dilatation des deux ventricules du coeur. Stase des reins et du foie. Athéromatose de l'aorte. Péri-splénite fibreuse. Adhérences péritonéales fibreuses.

*Examen histologique du coeur:* Cellules musculaires régulières ne contenant pas de graisse. Dans le tissu fibreux au voisinage des vaisseaux on trouve de petits nodules inflammatoires faits de cellules globuleuses ou allongées. Ces foyers rappellent les nodules d'Aschoff.

*Observation IV.*

A 202/37 B. G. femme de 24 ans, ouvrière de fabrique.

*Anamnèse:* Rougeole à trois ans. Diphtérie à vingt ans, sans complications. Pas de rhumatisme polyarticulaire dans le jeune âge. Au début de l'année 1936 se plaint de toux, de fatigabilité augmentée et de dyspnée, de sueurs froides la nuit. Consulte un médecin qui l'adresse au pavillon du Mottet pour Tbc. pulm. g. Pendant la cure amélioration d'aspect minime mais positive. Essai de PNO g. sans succès. Phrénicectomie en septembre 1936 sans résultat. Est transférée au service de chirurgie de l'Hôpital cantonal de Lausanne pour thoracoplastie.

Décès quelques mois après l'opération le 29. 4. 1937.

Coeur: pas agrandi, bruits réguliers, bien frappés, pas de souffle valvulaire.

*Diagnostic anatomique:* Tbc. pulm. bilat.: caverneuse et acineuse productive, en partie cicatricielle au sommet gauche, acineuse exsudative et productive aux lobes sup. et moyen dr. et au lobe inf. g. Adhérences pleurales bilat. Status après thoracoplastie sup. g., récente. Broncho-pneumonie au lobe inf. dr. Tuméfaction aigue de la rate. Stase généralisée. Oedème pulmonaire et malléolaire.

*Examen histologique du coeur:* Fibres musculaires de volume moyen, tissu fibreux pas augmenté. Pigment peu abondant. Pas de graisse dans les cellules. Dans les travées fibreuses par places quelques amas de polynucléaires et de lymphocytes. Ailleurs près des vaisseaux quelques petits nodules d'aspect inflammatoire rappelant morphologiquement le nodule d'Aschoff.

*Observation V.*

A 241/37 R. J. homme de 53 ans, manoeuvre.

*Anamnèse:* A eu la rougeole et la coqueluche comme maladies d'enfance. Sinon scolarité normale. Dispense du service militaire pour varices des deux jambes. Travaille dans une usine depuis une douzaine d'années.

En novembre 1936 se sent faiblir et commence à tousser, ressentant des points dans le dos. Est envoyé à l'Hôpital le 15. 4. 1937 pour Tbc. pulmonaire. Aggravation rapide. Décès le 29. 5. 1937.

Coeur: Bruits réguliers, léger souffle systolique à la pointe ne se propageant pas. Pas de signes d'insuffisance jusqu'à la mort.

*Diagnostic anatomique:* Tbc. pulm. bilat.: fibro-caverneuse aux deux sommets, acineuse et lobulaire productive et exsudative dans les lobes inf. Tbc. du larynx, de l'intestin grêle et du rectum. Tbc. miliaire du foie et de la rate. Tuméfaction aigue de la rate. Dilatation des oreillettes. Stase généralisée. Oedème pulmonaire et cérébral. Artériosclérose de l'aorte et des coronaires. Cachexie.

*Examen histologique du coeur:* Fibres musculaires régulières, amincies. Tissu fibreux pas augmenté. Pigment brun un peu trop abondant. Dans les interstices fibreux rares petits nodules faisant penser au nodule d'Aschoff.

#### Observation VI.

A 432/37 D. E. homme de 41 ans, manoeuvre.

*Anamnèse:* Ne se souvient d'aucune maladie d'enfance. Scolarité normale. Fait tout son service militaire sans maladie. Bien portant jusqu'en décembre 1936. Travaille en ce moment dans la neige et prend froid. Il s'ensuit des hémoptysies qui amènent le patient à l'Hôpital cantonal. Se plaint alors de toux et crache beaucoup. B. K. positifs dans les crachats. L'état général reste bon jusqu'à l'exitus survenu le 14. 9. 1937.

Coeur: bruits purs, réguliers bien frappés.

*Diagnostic anatomique:* Tbc. pulm. bilat.: ulcéro-cavitaire, exsudative et productive des deux poumons. Adhérences pleurales fibreuses bilat. Péricardite séreuse. Tbc. du larynx. Tbc. miliaire de la rate. Oedème pulmonaire. Fibrose du myocarde. Stéatose du myocarde et du foie. Stase du foie et des reins. Fibrose de la rate. Pyélo-cystite. Ascite. Goitre diffus.

*Examen histologique du coeur:* Fibres musculaires irrégulières dissociées par des plages de tissu fibreux trop abondant. Parfois gouttes de graisse dans les cellules. Près des vaisseaux quelques rares nodules inflammatoires du type de ceux d'Aschoff avec cellules volumineuses et fortement colorées et quelques lymphocytes sur le pourtour.

#### Observations VII.

A 530/37. H. A. femme de 25 ans, élève sage-femme.

*Anamnèse:* Maladies d'enfance: coqueluche, rougeole, scarlatine sans complications. Angines fréquentes jusqu'en 1930. Réglée à treize ans. Règles régulières jusqu'en 1935. Puis aménorrhée de trois mois. En février 1936 ressent des points de côté à droite accompagnés d'une toux sèche, sans expectoration. En mars 1936 après une nouvelle angine subsistent des températures fébriles jusqu'à 39° avec céphalées, courbatures, douleurs dans les articulations. On découvre à ce moment une pleurésie exsudative droite que l'on ponctionne plusieurs fois. L'inoculation au cobaye est positive. L'état s'améliore lentement, la patiente passe deux mois à la montagne. En juillet 1937 nouveau séjour à l'Hôpital cantonal de Lausanne pour douleurs lombaires irradiant en demi-ceinture. Au début d'octobre 1937 apparition d'un semis de fines opacités sur toute l'étendue des champs pulmonaires et exitus après méningite le 20. 11. 1937.

*Diagnostic anatomique* : Tbc. miliaire. Tbc. acineuse productive à tous les lobes pulm. Tbc. caséuse des surrénales. Symphyse pleurale à droite. Adhérences fibreuses de la plèvre gauche. Tbc. miliaire des poumons, du foie, de la rate et des reins. Tbc. de l'intestin grêle. Péritonite tbc. localisée. Méningite tbc. Oedème malléolaire.

*Examen du coeur* : Fibres musculaires régulières; tissu fibreux pas augmenté. Dans les interstices fibreux près des vaisseaux, rares nodules inflammatoires d'aspect granulomateux sans caractère spécifique.

#### *Observation VIII.*

A. 537/37 D. G. homme de 28 ans, agriculteur.

*Anamnèse* : Bronchites fréquentes comme enfant. De constitution délicate, a toujours été dyspnéique à l'effort et dispensé pour cela du service militaire. En 1920 séjour à l'Hôpital cantonal de Lausanne pour péritonite tuberculeuse. Dès lors souffre de constipation. Durant l'été 1937 se plaint de douleurs lombaires qui le gênent dans son travail. Amaigrissement, toux et crachats avec bacilles de Koch. Transpirations profuses la nuit. Consulte un médecin qui l'adresse à l'Hôpital de Lausanne en septembre 1937 pour tbc. pulmonaire ouverte. Aggravation rapide. Exitus le 24. 11. 1937.

*Diagnostic anatomique* : Tbc. pulm. bilat. : productive au lobe sup. dr., acineuse exudative et en partie productive aux lobes moyens et inf. dr., cavitaires aux lobes sup. et inf. g. Tbc. des ganglions hilaires des poumons. Tbc. du larynx et de la trachée. Symphyse pleurale gauche. Bronchectasies aux lobes inf. Séquelles fibreuses d'ancienne péritonite tbc. Tbc. miliaire du foie. Tuméfaction sub-aiguë de la rate. Stéatose du foie. Stage généralisée.

*Examen histologique du coeur* : Dans le septum inter-ventriculaire quelques foyers inflammatoires en partie cicatriciels avec quelques grosses cellules de formes irrégulières et fortement colorées, disposées sur une trame conjonctive en fuseau. Ces foyers rappellent le nodule d'Aschoff.

#### *Observation IX.*

A 198/38 T. C. homme de 32 ans, chauffeur.

*Anamnèse* : Ne se souvient d'aucune maladie d'enfance. Scolarité normale Service militaire sans grave maladie. Au début de 1938 prend froid, commence à tousser et à maigrir. Se plaint également de transpirations profuses. Consulte alors un médecin qui l'adresse à l'Hôpital cantonal de Lausanne pour tbc. pulm. Son état empire rapidement. Exitus le 14. 4. 1938.

*Diagnostic anatomique* : Tbc. pulm. bilat. : fibro-caséuse des deux lobes sup., acineuse productive des autres lobes. Adhérences pleurales au sommet droit et à la base gauche. Tbc. des reins et des surrénales. Tbc. caséuse de la prostate et des vésicules séminales. Tbc. miliaire de la rate et du foie. Oedème cérébral.

*Examen histologique du coeur* : Fibres musculaires régulières. Dans les espaces fibreux autour des vaisseaux quelques amas plasmo-lymphocytaires rappelant les granulomes aschoviens.

*Observation X.*

A 216/38 M. A. homme de 28 ans, maçon.

*Anamnèse:* En 1918 grippe, sinon toujours en bonne santé dans l'enfance. En 1929 ostéomyélite du tibia gauche, opérée plusieurs fois jusqu'en 1934.

En mars 1937 se sent fiévreux, fatigué et fait un court séjour à l'Hôpital du Samaritain à Vevey. En septembre 1937 est envoyé à l'Hôpital cantonal de Lausanne pour appendicectomie. On découvre à ce moment une tbc. pulm. avec pleurésie. Ponctionné plusieurs fois. Exitus à la suite d'une méningite le 24. 4. 1938.

*Diagnostic anatomique:* Tbc. caséuse ganglionnaire généralisée. Tbc. à gros noyaux de la rate. Péricardite tbc. Pleurésie bilatérale tuberculeuse. Tuberculome de la couche optique gauche; méningite tbc. Tbc. miliaire des poumons de la rate et du foie. Cachexie. Légère dilatation du cœur gauche. Oedème et stase des poumons. Ancien infarctus de la rate. Périhépatite et périholécystite fibreuses. Périspélérite fibreuse. Kyste épidermique du testicule droit.

*Examen histologique du cœur:* Tbc. miliaire de la cloison. Tbc. du péricarde. Cellules musculaires régulières ne contiennent pas de graisse. Le péricarde est recouvert d'un exsudat fibrineux qui est limité vers la masse musculaire par un tissu inflammatoire dans lequel on trouve de nombreux nodules faits de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de Langhans. A côté de ces nodules spécifiques on remarque dans les espaces fibreux quelques amas inflammatoires aux cellules d'aspect épithélioïde sans cellules géantes de Langhans.

*Observation XI*

E 1732/38 B. E. femme de 61 ans.

*Anamnèse:* Rougeole en bas âge, fièvre typhoïde à douze ans. A dix-huit ans diphtérie. En 1920 soigne son mari atteint de tbc. pulm. En 1923 premier séjour à l'asile de Bel-Air et à Cery pour schizophrénie (démence paranoïde). Aurait fait lors de son séjour à Cery une poussée de rhumatisme articulaire aigu. En juin 1936 ictus avec coma passager. Séjourne ensuite à l'hospice Sandoz, puis est retransférée en 1938 à l'asile de Cery pour crise aiguë de dépression. Décès le 19. 6. 1938 dans le marasme.

*Diagnostic anatomique:* Tbc. miliaire des poumons, de la rate, des reins et du foie. Foyers de broncho-pneumonie aux deux bases pulmonaires. Oedème pulm. Artériosclérose généralisée. Foyer de ramollissement dans le lobe temporal droit. Stéatose du foie, stage généralisée.

*Examen histologique du cœur:* Cellules musculaires régulières ne contiennent pas de graisse. Tissu fibreux par places un peu augmenté. En quelques endroits autour des vaisseaux petits amas inflammatoires faisant penser à des formations folliculaires tuberculeuses (Tbc. miliaire probable). Pas de tubercules typiques.

*Observation XII.*

*Tbc. pulm. + rhumatisme articulaire.*

A 68/37 B. A. femme de 28 ans, ouvrière de fabrique.

*Anamnèse:* A seize ans pleurésie bilatérale, sans complications pulmonaires. A dix-huit ans poussée de rhumatisme articulaire aigu du genou gauche. Traitée pendant deux ou trois semaines. A vingt ans est hospitalisée pour tbc. pulm. qui évolue lentement vers la mort (survenue le 2. 2. 1937).

*Diagnostic anatomique:* Tbc. pulm.: ulcéro-cavitaire bilat. avec lésions productives et fibreuses diffuses à droite et lésions productives et exsudatives à gauche. Bronchectasies aux deux bases. Tbc. du larynx. Tbc. miliaire du foie. Tbc. des annexes. Anémie généralisée. Myocardite rhumatismale. Endocardite récente à la mitrale. Dilatation aigue du coeur. Oedème pulm. Transsudat dans le péricarde. Stase du foie et des reins. Athéromatose de l'aorte. Adhérences pleurales bilatérales.

*Examen histologique du coeur:* Cellules musculaires d'aspect régulier, ne contiennent pas de graisse. Travées musculaires dissociées par un tissu fibreux trop abondant qui est également augmenté autour des vaisseaux. On note quelques nodules constitués par des cellules assez volumineuses disposées en couronne et par des lymphocytes avec quelques plasmocytes. Ces nodules rappellent les nodules d'Aschoff.

*Observation XIII. Tbc. pulm. + rhumatisme.*

A 261/37 B. C. femme de 27 ans, ménagère.

*Anamnèse:* Rougeole en bas âge. Sclarité s. p. Dès octobre 1933 touse, perd l'appétit, se sent fatiguée. Reste alitée un mois puis reprend le travail sans se faire suivre par un médecin. Au bout de trois ans rechute avec fièvre, toux, expectoration, amaigrissement. Points thoraciques. Entre à l'Hôpital cantonal de Lausanne le 10. 1. 1937. Fin janvier 1937 PNO. spontané, au lobe sup. g. Le PNO. est continué dans un but thérapeutique. Exitus le 5. 6. 1937.

*Diagnostic anatomique:* Tbc. pulm. bilatérale à prédominance gauche: caverneuse et fibreuse au lobe sup. g., caverneuse, exsudative et productive lobulaire et acineuse au lobe inf. g., acineuse productive aux lobes sup. et inf. dr. Bronchopneumonie au lobe moyen dr. Symphyse pleurale g. Tbc. laryngée. Tuméfaction sub-aigue de la rate. Stéatose du foie et du myocarde. Endocardite mitrale. Myocardite rhumatismale. Transsudat dans le péricarde. Oedème malléolaire. Cachexie. Cicatrices de pyélonéphrite ancienne.

*Examen histologique du coeur:* Fibres musculaires de volume moyen parfois interrompues par de petits nodules faits de cellules basophiles et polymorphes surtout dans les interstices fibreux. Stéatose modérée diffuse, pigment peu abondant.

*Observation XIV. (Sepsis lenta).*

A 509/37 femme de 26 ans.

Cas de sepsis lenta contrôlée bactériologiquement et cliniquement.

*Diagnostic anatomique:* Endocardite verruqueuse et ulcéreuse ancienne et récente de l'aorte. Myocardite aigue rhumatismale. Péricardite fibrineuse. Perforation de l'aorte. Hémorragie dans le péricarde. Fibrose du myocarde. Hypertrophie du ventricule gauche. Infarctus blanc de la rate. Tuméfaction aigue et chronique de la rate. Atélectasie aux deux bases pulmonaires. Transsudat dans les deux plèvres. Glomérulonéphrite en foyers.

*Examens histologiques:* Péricarde recouvert d'un enduit grisâtre fibrineux infiltré de globules rouges. Cet enduit est morcellé par un tissu d'organisation avec de nombreux petits vaisseaux qui viennent de la profondeur. Ils sont accompagnés de polynucléaires, de plasmocytes et de lymphocytes. Pas de spécificité. Dans le myocarde on trouve de nombreux foyers d'infiltration inflammatoire. A leur contact les cellules musculaires sont souvent atteintes de dégénérescence et même de nécrose. Autour des vaisseaux et dans leurs parois, nous avons trouvé en plusieurs endroits de grosses cellules irrégulières réunies en nodules (Aschoff).

Des 70 cas examinés, 56 étaient atteints de tuberculose pulmonaire et 14 étaient décédés d'affections diverses, dont une sepsis lente. Dans 13 cas nous avons pu déceler avec certitude des granulomes, mais dans deux observations il y avait atteinte rhumatismale certaine. Aussi les excluerons nous de notre statistique. Nous n'avons admis comme positifs que ceux qui ne laissent aucun doute quant à la morphologie de la lésion recherchée. Lors de nos recherches, nous avons pu constater dans 16 cas, en dehors de la présence de toute formation granulomateuse, de petits foyers de myocardite interstitielle faits de quelques leucocytes et lymphocytes avec une légère prolifération fibreuse autour des artères. Sans discuter leur morphologie ni leur étiologie, nous les signalons à l'intention des anatomo-pathologistes qui sont souvent frappés par la découverte de ces foyers et qui n'ont pas encore pu en expliquer l'origine de façon certaine. Nous ne les avons pas comptés dans nos cas positifs.

Examinons maintenant les cas que nous classons dans la myocardite granulomateuse en étudiant successivement leur anamnèse, le diagnostic anatomique des lésions et les lésions histologiques du myocarde.

*1. Anamnèse:* En étudiant l'anamnèse de nos malades nous sommes frappés par la constatation que le rhumatisme articulaire aigu n'est pour ainsi dire jamais cité dans les antécédents maladifs et que l'examen clinique du coeur ne décèle jamais la présence d'un trouble organique, ni même fonctionnel. Lorsque la maladie de Bouillaud atteint un individu elle laisse habituellement des traces soit sur le système vasculaire, soit dans le système musculaire. L'auscultation, l'électrocardiogramme, nous renseignent alors de façon péremptoire. Nous n'avons pas eu les électrocardiogrammes de tous nos cas, mais nous nous sommes informés chaque fois de l'état clinique du coeur et jamais ne nous ont été signalés des troubles à l'auscultation.

Nos anamnèses de phthisiques sont en général courtes quant à l'histoire de la tuberculose. La plupart de nos cas ne furent hospitalisés que quelques mois. Rares sont ceux traités à la montagne et par la collapsothérapie. Nous avons donc à faire en général à des tuberculoses pulmonaires évoluant rapidement vers la mort. N'oublions pas que nos malades proviennent d'un hôpital où sont hospitalisés des cas graves, les cas à évolution lente et plus bénigne bénéficiant généralement d'une cure d'altitude.

Si nous considérons *l'âge* atteint par les patients, nous avons la répartition suivante:

- 9 cas d'exitus entre 20 à 30 ans,
- 2 cas d'exitus entre 20 et 40 ans,
- 3 cas d'exitus au-dessus de 40 ans.

Quant au *sexe* nous avons 8 cas féminins et 6 cas masculins.

### *2. Diagnostic anatomique de la tuberculose :*

Il est difficile de classer une tuberculose pulmonaire dans un stade déterminé, la maladie évoluant en général par poussées successives et les différentes poussées mélangeant et superposant leurs images, de sorte qu'une poussée exudative peut noyer des lésions productives antérieures. C'est pour cela que notre classification n'aura qu'un caractère de tendance: Tbc. à tendance plutôt exsudative, et tbc. à tendance plutôt productive, tbc. miliaire.

Nous avons trouvé deux cas de tbc. pulmonaire à tendance plutôt exsudative, huit à tendance plutôt productive et deux miliaires vraies. En outre, dans huit cas nous avions à faire à une tuberculose caverneuse uni ou bilatérale.

### *3. Lésions histologiques du myocarde :*

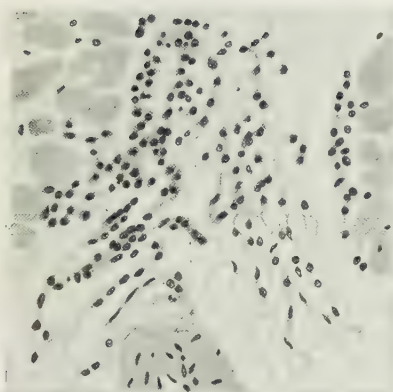
Dans nos observations nous avons toujours mentionné la lésion granulomateuse principale, soit le granulome de type aschovien en évitant de parler des phases intermédiaires de sa formation. Nous croyons que l'image traduit mieux que toute description leur formation. Partant du simple amas inflammatoire nous avons cherché à reconstituer par des figures successives la formation soit du granulome type aschovien, soit du follicule tuberculeux lui-même. Nos images ne proviennent malheureusement pas toutes d'une seule et même coupe ni même d'un seul cas. Si nous avons réussi cette démonstration il est évident que nos conclusions seraient étayées sur des bases, plus solides même indiscutables. Toutefois comme nos dessins tendent à montrer les stades différents de la formation du nodule soit aschovien, soit tuberculeux, on conçoit qu'il eut été difficile de rencontrer dans un seul et même cas les différentes images que nous cherchions: tout au plus eut-il été possible d'observer deux ou trois stades successifs mais non pas toute la filière des étapes qui nous auraient conduits jusqu'à l'édifice complet. Quelques formes de

passage manquent dans notre description. C'est ainsi que nous n'avons pu noter dans un seul et même cas le passage certain du nodule type rhumatoïde au follicule tuberculeux proprement dit. Nous croyons devoir insister dès maintenant sur ce fait. Mais même s'il y avait présence simultanée des deux édifices dans le même cœur il serait difficile d'admettre sans autre la succession dans leur apparition, le mécanisme de leur formation reposant quant à nous sur deux facteurs histologiques différents: celui du granulome étant basé principalement sur une réaction allergique selon la théorie de *Klinge* et l'autre relevant de l'influence directe sur place du bacille de Koch. Un autre point sur lequel nous devons attirer l'attention est la rareté du nodule d'Aschoff type, tel qu'on le trouve dans le rhumatisme articulaire aigu. Nos granulomes sont le plus souvent rhumatoïdes. L'image histologique n'offrait des caractères aschoviens indiscutables que dans les cas où l'anamnèse signalait une atteinte rhumatismale certaine (deux cas).

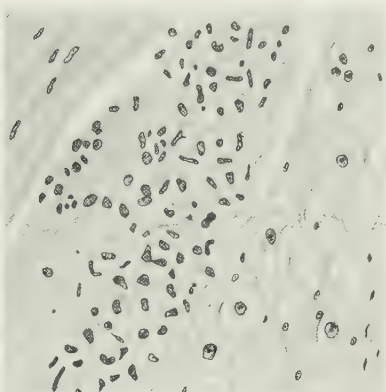
Partant des amas inflammatoires qui nous ont semblé les moins différenciés, nous nous sommes appliqué à les identifier et à les suivre dans leur phases successives pour aboutir soit au nodule d'Aschoff, soit au follicule tuberculeux typique. Dans ces différentes étapes nous avons recherché les caractères qui parlent en faveur de l'une ou l'autre détermination en nous basant sur les données connues de la pathologie du rhumatisme et de la tuberculose. Il est évident que dans les phases intermédiaires nous avons éprouvé des difficultés à trancher la question puisqu'il s'agit encore d'ébauches de nodules sans caractères différentiels précis. Nous ajouterons que les images paraissaient beaucoup plus nettes sur les coupes à congélation colorées à l'hémalum-éosine. A la suite de la déshydratation et de l'inclusion nécessaires pour les coupes en série nous avons noté que les images devenaient moins caractéristiques sur les coupes fines, à coloration de ce fait moins intense. Les cellules gonflées du granulome se ratatinent en effet et la trame fibro-conjonctive prend un aspect fibrillaire qui fait très vite penser à un processus cicatriciel.

Nos deux premières figures proviennent du même cas (A. 198/38), observation IX. La première (figure 1) nous montre un amas inflammatoire formé surtout de cellules éosinophiles dispersées en paquets sur une trame fibreuse près d'un vaisseau. L'infiltration pénètre également entre les faisceaux musculaires. Les cellules sont mononuclées et les noyaux en général réguliers. Il y a pourtant quelques

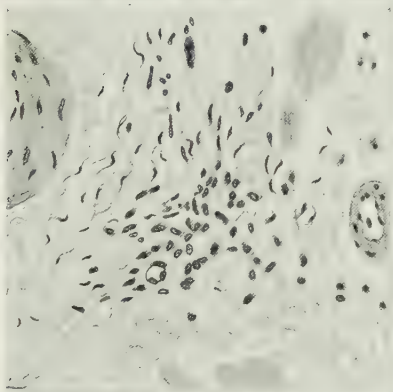
*Fig. 1.*



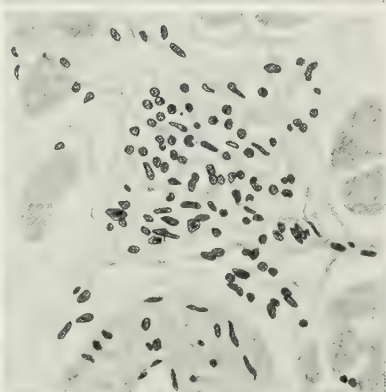
*Fig. 2.*



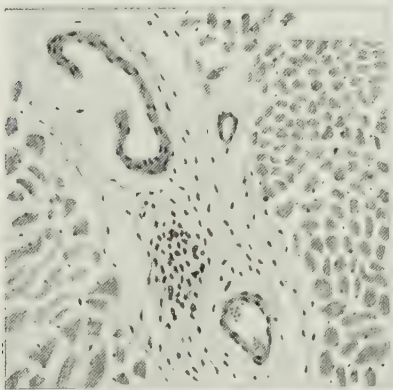
*Fig. 3.*



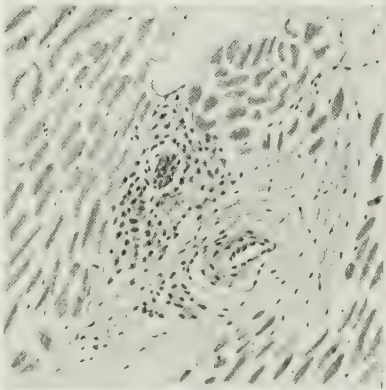
*Fig. 4.*



*Fig. 5.*



*Fig. 6.*



polynucléaires. Cette infiltration n'est nullement typique pour un nodule rhumatismal. Il nous a semblé cependant intéressant de la noter à cause de son éosinophilie, caractère qui répondrait à la réaction allergique de l'organisme selon la théorie de Klinge. Elle pourrait être le point de départ de la lignée rhumatoïde.

La figure 2, par contre, ne nous montre plus aucune éosinophilie des éléments. Il s'agit d'un infiltrat sous-endocardique, caractérisé par une dégénérescence fibrinoïde de la substance fondamentale, un processus nécrobiotique qui donne un aspect terne, granuleux à la coupe. Sur cette trame sont disposées assez régulièrement des cellules allongées d'aspect épithélioïde et des cellules fixes tuméfiées, quelques-unes avec de gros noyaux irréguliers. Le protoplasma des cellules n'est pas basophile, et les noyaux ne se distinguent pas par une richesse particulière en chromatine. L'aspect épithélioïde de la plupart des cellules nous fait penser au départ de la série tuberculoïde.

Les deux phases suivantes ont déjà un caractère nodulaire plus marqué. Dans la figure 3 (E 1732/38) nous voyons une ébauche de nodule rhumatismal dans le tissu fibreux périvasculaire. La trame de soutien ne montre plus le gonflement fibrinoïde de la figure 2. Les cellules se réunissent en amas et sont en partie allongées comme des cellules épithélioïdes. Au haut de la coupe une grosse cellule polynuclée à protoplasma basophile rappelant par sa structure les cellules géantes du nodule d'Aschoff (myocytes d'Anitschkov). Quelques lymphocytes à la périphérie. Cette coupe provient d'un cas décédé de bronchopneumonie avec tuberculose miliaire des poumons, de la rate, des reins et du foie. Il ne nous a pas été possible de faire l'autopsie nous-même, nous avons dû nous contenter d'examiner des fragments d'organes. Dans le myocarde malgré un examen attentif nous n'avons pu déceler nulle part un tubercule typique.

Dans la figure 4 (A. 241/37), observation V, l'ébauche nodulaire est un peu mieux marquée. Les cellules sont réparties régulièrement sur une trame fibro-conjonctive sur le pourtour d'un vaisseau. L'amas est composé de trois sortes de cellules, quelques-unes allongées d'aspect épithélioïde, d'autres arrondies, mononucléaires, enfin quelques-unes plus volumineuses avec noyaux fortement teintés. Le protoplasma des cellules est peu abondant et sans basophilie. Malgré le manque de caractère spécifique nous rangerons cette formation dans la série tuberculoïde.

Fig. 7.

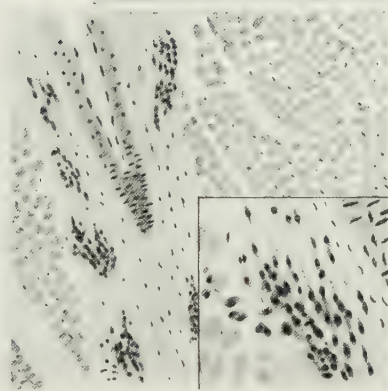
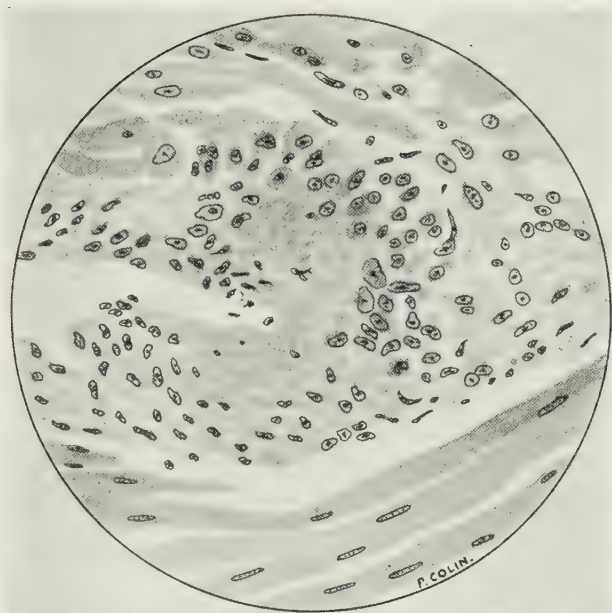


Fig. 8.

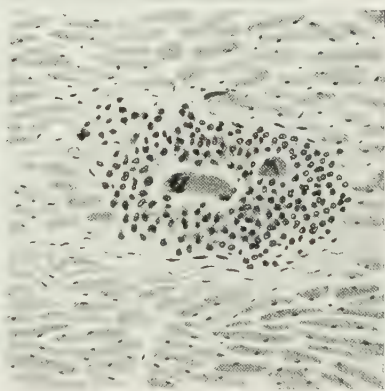


Fig. 9.

Figure 5 (A. 110/37), observation III. Ce dessin nous montre un nodule déjà nettement reconnaissable entre deux petits vaisseaux dont l'un est rompu. Le tissu interstitiel est d'aspect nettement fibreux cicatriciel. Les cellules sont petites, leur protoplasma très peu abondant et peu coloré. En revanche, les noyaux sont ramassés

les uns contre les autres, parfois en groupe de deux ou trois, ce qui nous fait penser qu'ils devaient appartenir à la même cellule géante. Il s'agit selon nous d'un nodule rhumatoïde d'aspect cicatriciel qui, au moment de sa floraison, devait comprendre plusieurs cellules géantes.

Figure 6 (E 1732 38). Dans ce dessin nous sommes frappé par la richesse cellulaire du nodule développé dans le voisinage d'un petit vaisseau. La substance de soutien est en partie nécrosée, disposée en pelotons grumeleux faisant penser à du caséum. Les cellules qui forment ce nodule sont en général mononucléées, quelques-unes binucléées; parmi elles on en trouve à l'aspect épithélioïde: mais il n'y a pas de cellules géantes. Au centre du foyer, dans un espace lymphatique, on note une masse protoplasmique assez fortement teintée avec des débris de noyaux. Ce nodule est difficile à classer. Nous l'attribuerons à la série tuberculoïde surtout du fait de son apparition dans un cas de tuberculose miliaire et du fait aussi de son aspect général qui ressemble fortement à un follicule tuberculeux.

Figure 7 (A. 432 37). observation VI. Après avoir décrit quelques formes de passage nous arrivons maintenant au nodule d'Aschoff typique que nous reproduisons à un plus fort grossissement. Ce nodule est composé à son centre par un amas de matière terne, granitée, bordée de cellules à protoplasma basophile, à noyaux volumineux souvent multiples. Dans les noyaux la chromatine forme au centre un fin réseau irrégulier, sans figures de mitose. La forme générale du nodule est celle d'une rosette bordée par des cellules fixes tuméfiées et quelques rares lymphocytes.

Après cette description d'un nodule type, trouvé dans un myocarde de tuberculeux, nous avons choisi comme point de comparaison une coupe provenant d'un cas où à côté de la tuberculose pulmonaire, l'examen révèle la présence d'une myocardite rhumatismale avec endocardite mitrale: figure 8 (A. 261 37), observation XIII. Nous avons exclu cette image de nos cas positifs puisqu'il y avait atteinte certaine d'infection rhumatismale et bien que l'anamnèse fut muette à ce sujet.

La figure 9, notre dernière figure (A. 216 38), observation X, représente un follicule tuberculeux avec cellules géantes de Langhans, amas de fibrine et polynucléaires. Il s'agit d'un tubercule jeune avec quelques rares cellules épithélioïdes et qui se recommande du bacille de Koch surtout par la présence de cellules géantes de Langhans typiques et de quelques cellules épithélioïdes.

*Place du granulome dans les lésions du myocarde chez les phtisiques.*

Nous avons vu dans les chapitres précédents que l'on trouve dans le myocarde des tuberculeux pulmonaires des granulomes si ce n'est identiques, du moins fort semblables au nodule d'Aschoff de la myocardite rhumatismale. Comment les ranger dans le cadre des lésions qui peuvent être provoquées par l'infection tuberculeuse ? Nous abordons là un problème délicat puisqu'il touche soit à la notion de la spécificité de la lésion nodulaire rhumatismale, soit aux théories de l'unité morphologique et pathognomonique des lésions causées par le bacille de Koch. Aujourd'hui ces théories ne semblent toutefois plus défendables dans leur fixité. L'étude des conceptions nouvelles, soit sur la morphologie des lésions tuberculeuses, soit sur la pathogénèse du granulome aschovien, va nous permettre au contraire de placer la lésion granulomateuse dans le cadre morphologique et pathogénique des altérations d'origine tuberculeuse.

Voyons tout d'abord comment ont évolué les théories sur la morphologie de la lésion tuberculeuse. Au début de l'ère anatomo-clinique, on ne rangeait dans la même maladie que les lésions franchement semblables, spécifiques, à l'exclusion de toutes les autres formes de réactions inflammatoires. Il en fut ainsi pour la tuberculose. A la suite de *Virchow* la fixité des images morphologiques causées par l'atteinte bacillaire fut admise par presque tous les auteurs. Mais on reconnaissait plusieurs formes de réponses tissulaires à l'action du bacille tuberculeux. Ces lésions, si elles ne semblaient avoir entre elles que des rapports éloignés, répondaient toutefois à un agent étiologique unique, le bacille de Koch. Ainsi la pneumonie caséuse et le tubercule ou follicule tuberculeux étaient opposés dans leurs formes bien que causés par le même agent.

Au dualisme erroné de *Virchow* succéda le néodualisme d'*Aschoff* qui établit une distinction trop fixe entre la tuberculose exsudative et la tuberculose productive. Actuellement, grâce aux données nouvelles de la physio-pathologie, de l'immunité et de la bactériologie, nous ne considérons plus l'image histologique dans sa fixité, nous la considérons comme une phase dans le processus pathologique, comme une scène, un épisode, dans le déroulement d'un film, comme l'instantané d'un état qui est en constant développement comme le sont d'ailleurs tous les phénomènes biologiques.

Pour situer à l'heure actuelle la lésion tuberculeuse dans son vrai cadre, il faut tout d'abord oublier son aspect spécifique au stade productif qui n'est qu'une phase de la réaction tissulaire à l'agent tuberculeux. Avant d'arriver à ce stade, l'inflammation tuberculeuse franchit les différentes étapes qui sont communes à toutes les inflammations déclanchées par un agent bactérien banal. Étudiée dans le dynamisme de ces manifestations, la tuberculose se rattache bien à

l'ensemble des lésions inflammatoires et passe par les mêmes phases qu'elle : à savoir l'altération, l'exsudation, puis la production qui va nous permettre de caractériser spécifiquement la lésion. Nous voyons par là que, même avec des caractères communs, une réaction tissulaire banale peut se recommander d'une origine tuberculeuse, et que si la preuve de la nature bacillaire ne peut pas être faite par l'histologie, il ne nous est pas permis pour autant d'exclure cette possibilité. L'altération et l'exsudation peuvent passer inaperçues dans l'inflammation tuberculeuse à l'encontre du stade productif, qui lui, toujours, est finalement si nettement marqué qu'il peut masquer souvent les réactions préliminaires. Ces réactions sont pourtant connues dans toutes les inflammations spécifiques ou presque. Nous savons que dans la tuberculose comme dans chaque inflammation l'exsudation se marque par des exsudats de fibrine accompagnés de réactions leucocytaires et de proliférations d'éléments de la paroi des vaisseaux. A cette période d'exsudation aussi peuvent apparaître de grandes cellules qui dérivent de l'appareil réticulo-endothélial : les histiocytes. Puis, si nous suivons l'inflammation dans le temps, nous voyons l'organisme constituer alors un tissu particulier de granulation qui permet le plus souvent à l'histologiste de déterminer la nature de l'agent infectieux ou parasitaire et qui signe la chronicité de la lésion. Cette évolution vers la chronicité se fait lorsque l'organisme n'a pas pu éliminer l'agent inflammatoire ou lorsque l'inflammation a tellement altéré les tissus par la nécrobiose, la caséification, que le fonctionnement normal de réparation ne suffit plus : la guérison avec restitution intégrale ne survient pas. L'agent bactérien tuberculeux produit alors un petit édifice spécifique, le tubercule ou follicule tuberculeux formé de cellules épithélioïdes, de cellules géantes de Langhans et d'une couronne de lymphocytes. Nous n'insisterons pas sur l'origine de ces cellules ; les auteurs modernes les font dériver de l'appareil réticulo-endothélial, soit de cellules mères indifférentes, à potentialités évolutives multiples, qui peuvent dans certains cas former des éléments caractéristiques comme dans le tubercule.

Considérant donc l'ensemble des formes de l'infection tuberculeuse, il est très important de reconnaître que l'on admet aujourd'hui deux formes de réactions tissulaires tuberculeuses. l'une avec follicule, reconnue par tous les auteurs et caractérisée par le granulome dit spécifique, le tubercule, qui a donné son nom à la maladie et l'autre sans spécificité, c'est-à-dire morphologiquement sans signe distinct des lésions causées par d'autres agents. Cette seconde forme

a été entrevue tout d'abord par *Baumgarten*, puis son étude a été poursuivie surtout par les auteurs français. *Pidoux* l'appelle lésion banale, *Hannot* lésion inflammatoire, *Gougerot* tuberculose non folliculaire ou agranulaire. *Poncet*, en décrivant en 1911 le rhumatisme tuberculeux qui porte son nom, parle de tuberculose inflammatoire avec lésions purement congestives, fugaces, séreuses. Les auteurs allemands parlent d'inflammation exsudative tuberculeuse banale en opposition avec la forme productive à granulomes types.

Y a-t-il opposition entre ces deux lésions ? Nous ne le croyons pas. Au contraire, l'une dérive de l'autre. Les formes de passage du stade exsudatif au stade productif, nous les connaissons encore mal, mais c'est dans leur cadre que nous rangerons le granulome trouvé dans le myocarde des phtisiques. L'étude de la pathogénèse du granulome nous permettra plus tard de faire arrêter à son stade l'évolution de la lésion sans que nous soyons obligé d'admettre le passage du granulome au tubercule, évolution que les auteurs japonais croient avoir pu démontrer mais que nous ne sommes jamais arrivé à suivre avec certitude sur nos cas. Sans vouloir nier l'existence de ce passage, il nous paraît plus plausible d'admettre que l'organisme a plusieurs façons de réagir à l'atteinte du bacille de Koch, à sa virulence plus ou moins atténuée, à la quantité de toxine et cela surtout selon son état de réceptivité plus ou moins prononcé. La tuberculose fera donc l'une ou l'autre des lésions suivant les différents caractères de l'atteinte microbienne et surtout suivant les réactions de réceptivité de l'organisme. Depuis quelques années l'étude de ces réactions a donné naissance au grand problème de l'allergie. Avant d'insister sur son importance pour nous, nous devons admettre que les deux formes de réactions inflammatoires tuberculeuses, la forme banale et la forme spécifique, sont régies toutes les deux pour une grande part, par le mécanisme allergique bien connu depuis les études expérimentales et cliniques de *Klinge* et de son école.

Grâce à l'idée originale de *Klinge* sur la pathogénèse du granulome rhumatismal, il nous est permis de le ranger dans le cycle des altérations d'origine tuberculeuse du myocarde des phtisiques et nous aurons alors :

1. L'inflammation banale, commune à tous les agents infectieux, qui peut se recommander étiologiquement du bacille de Koch et qui peut régresser sans laisser de trace au point d'être souvent cliniquement muette.

2. L'inflammation granulomateuse semblable à celle que nous connaissons dans le rhumatisme polyarticulaire.

3. L'inflammation tuberculeuse dite spécifique avec production de follicules typiques. (C'est aussi dans ce groupe qu'il faut ranger le tubercule solitaire.)

Nous avons suivi dans cette classification les mêmes degrés que décrit *W. Berger* dans un long travail qu'il écrivit en 1937 sur les arthrites et la tuberculose (*Arthritis und Tuberkulose*). Il nous a paru indiqué de le faire puisque nous connaissons les relations intimes qui existent entre le myocarde et les tissus articulaires dans le cas du rhumatisme polyarticulaire. Le nodule de Meynet et celui d'Aschoff peuvent être considérés comme proches parents: ils sont la même réaction tissulaire à deux niveaux différents. L'atteinte infectieuse a touché le même feuillet embryonnaire. D'ailleurs l'étude de la pathogénèse du granulome va nous permettre maintenant de justifier notre classification.

### *Etude critique de l'étiologie*

*et de la pathogénèse de la granulomateuse du myocarde dans le rhumatisme et la tuberculose.*

Nous avons essayé de classer la lésion granulomateuse dans le cadre des lésions causées par l'infection tuberculeuse sur le myocarde. Etudions maintenant sa pathogénèse et pour cela abordons le problème de l'étiologie de la maladie rhumatismale. Si les auteurs reconnaissent de nos jours les bases anatomo-cliniques de cette entité nosologique, ils sont d'avis fort différents quant il s'agit d'en expliquer la gènèse du point de vue étiologique. La plupart admettent l'infection comme facteur étiologique mais ils ne se sont pas encore mis d'accord pour coller une étiquette bactériologique sur l'agent causal.

1. Pour *Aschoff*, *Gräff*, *Fahr*, il faudrait mettre en cause un virus spécifique encore inconnu qui produirait une infection spécifique.

2. *Veil*, croit à une infection à streptocoques.

3. Enfin *Masugi*, *Reitter* reprenant l'idée de *Poncet* et se basant sur la présence du granulome dans le myocarde des tuberculeux, attribuent la lésion au bacille de Koch.

Ces opinions fort diverses montrent bien que l'on n'est encore nullement au clair quand il s'agit de trouver une base étiologique à la maladie rhumatismale et à son édifice histologique, le granulome.

Tous les examens qui ont été entrepris pour prouver la nature infectieuse du rhumatisme vrai, en recherchant l'agent causal bactériologique, que se soit un coque, un bacille ou un virus n'ont abouti à aucun résultat certain. Un agent causal unique n'a pas encore pu être prouvé expérimentalement et bien que l'image anatomo-pathologique du nodule d'Aschoff ait toujours prévalu comme critère d'une maladie infectieuse spécifique, il a fallu battre en retraite depuis que cette image a été découverte dans les lésions histologiques de maladies fort diverses, telles la scarlatine, la sepsis lenta et la tuberculose. Si nous trouvons souvent une association du rhumatisme vrai avec l'infection à *Streptococcus viridans*, rien ne nous prouve encore que le rhumatisme soit causé par cet agent. Il en est de même pour le bacille de Koch qui, à la suite des idées de *Poncet* sur le rhumatisme tuberculeux, fut mis au rang des auteurs du désordre. *Löwenstein* et *Reitter* ont étudié la question à fond et sont arrivés à déceler le bacille de Koch dans le sang de malades atteints de polyarthrite rhumatismale. Si leurs recherches n'ont pas toujours pu être contrôlées et vérifiées, elles ont du moins contribué à mettre en évidence les relations de causalité qui peuvent exister entre les deux maladies, et leur idée s'est trouvée raffermie depuis que *Masugi* et ses élèves ont démontré des granulomes dans le myocarde de phtisiques, apportant par cette découverte la preuve morphologique d'une éventuelle communauté d'étiologie.

Mais comment expliquer la pathogénèse du granulome ? La question est fort discutée du fait de nos connaissances limitées sur le mécanisme de production des lésions. Nous connaissons encore mal le bacille de Koch, ses formes de passage, ses formes filtrables. Peut-être existe-t-il même des formes invisibles. *Lewkowicz* serait arrivé à démontrer l'origine tuberculeuse du rhumatisme par la découverte récente du tuberculococcoïde en tant que virus rhumatismal, découverte qui selon lui trancherait „le noeud gordien dans le chaos de la pathogénie du rhumatisme“. Ce coccoïde rencontré au sein des histiocytes du granulome serait une forme particulière du bacille tuberculeux qui serait à la base de toute tuberculose inflammatoire dans un organisme s'immunisant rapidement. Le granulome serait alors formé par l'embolie coccoïdique d'un capillaire cardiaque. Avons-nous d'autre part à faire à un effet toxique direct ou à un effet à distance du bacille lui-même, à un mécanisme répondant à l'idée moderne de l'infection focale ? Ce sont là autant de questions non résolues. Toutefois nous croyons avec *Klinge* que si dans la tuber-

culose l'image pathologique dépend certainement des propriétés de l'agent infectieux, de la dose d'infection, des voies de pénétration, elles dépend aussi et même d'avantage de l'état réactionnel du sujet atteint, en un mot de son état allergique. *Klinge* devant l'impuissance de la bactériologie à découvrir l'agent causal de la maladie rhumatismale, devant la multiplicité des germes mis en cause et devant l'unicité de la lésion trouvée, s'est attaché à découvrir le facteur qui permettrait d'allier ces deux composantes et l'a trouvé dans l'allergie, cet état d'un terrain qui réagit de façon différente aux attaques ultérieures du même bacille ou antigène. Pour lui, la réaction allergique est à la base de tous les phénomènes rhumatismaux. Dès lors les différents agents considérés: coque, bacille ou virus, ne sont un facteur causal de la lésion que si l'organisme est déjà en état d'allergie.

C'est à la suite des études cliniques de *V. Müller* et *Weintraub* sur la polyarthrite d'origine sérique que *Klinge* entreprit ses recherches sur la pathologie du rhumatisme. Par l'expérimentation, il réussit à sensibiliser ses animaux de laboratoire par des injections de sérum animal et à provoquer chez eux une inflammation allergique qu'il était aisé de suivre dans ses différentes phases dans le coeur, les vaisseaux et les articulations. Partant des connaissances de l'anatomopathologie et de l'immunobiologie *Klinge* nous démontre que le nodule d'Aschoff peut apparaître en dehors du rhumatisme polyarticulaire et qu'il résulte d'un mécanisme pathologique qui dépasse le cadre de la maladie de Bouillaud d'origine infectieuse. Faisant abstraction de l'agent infectieux qui ne joue qu'un rôle d'allergène non spécifique, il accorde au terrain le rôle primordial dans la genèse du granulome. Peu importe la spécificité de l'agent causal, son effet est le même que celui d'une albumine quelconque mise en circulation dans un organisme déjà sensibilisé. Il ne considère donc plus le granulome comme une entité étiologique mais comme une unité pathogénique, basée sur l'allergie. Dès lors rien ne s'oppose à ce que son image caractéristique puisse apparaître avec des agents étiologiques différents et à ce que le bacille de Koch puisse être rangé parmi ceux-ci. Dans ses expériences il réussit à noter les différents passages de la lésion granulomateuse depuis sa naissance jusqu'à l'état cicatriciel. Partant de l'idée que le rhumatisme passait par les mêmes phases de l'inflammation que toutes les infections banales, il arrive à démontrer les étapes évolutives de la lésion nodulaire d'Aschoff: son stade initial, l'aspect adulte et la cicatrice. Pour *Klinge* le granu-

lome rhumatismal n'est qu'une phase dans le processus rhumatismal, qui se développe sur une altération de la substance conjonctive. Alors que l'on croyait jusqu'ici que le premier stade était surtout nécrotique, il montra que le stade initial, exsudatif, de la lésion rhumatismale était la turgescence fibrinoïde. Il l'appelle le „Früh-infiltrat“ qui est caractérisé par le fait que la fibre conjonctive n'est pas détruite mais dilacérée en un lacs de fibrilles séparées par une substance analogue à de la fibrine, donnant ainsi un gonflement fibrinoïde de la substance de soutien. Cette étape est en général de courte durée et plus difficile à observer dans le coeur que dans les nodosités de Meynet. A ce stade succède celui de la prolifération de cellules fixes qui, d'abord écrasées par la turgescence de la substance fondamentale, se développent ensuite pour former l'image nodulaire. Les cellules fixes deviennent plus nombreuses, se gonflent, leurs noyaux bourgeonnent et elles forment pour finir une couronne de cellules géantes à protoplasma basophile autour d'une masse d'aspect anhiste, reste de la turgescence fibrinoïde. Ce second stade appelé stade de *floraison nodulaire* est accompagné souvent d'une légère réaction leucocytaire. Puis la régression va commencer et nous arrivons au troisième stade, le stade cicatriciel où les cellules granulomateuses s'allongent prennent un aspect conjonctif et où les fibres collagènes s'amincissent, donnant au granulome cet aspect cicatriciel tout à fait banal qui finit par la sclérose.

Ce qui nous semble important dans la théorie de *Klinge* c'est qu'il admet que les cellules qui forment le nodule d'Aschoff ont une origine réticulo-endothéliale, histiocytaire et qu'elles peuvent même dériver de simples cellules conjonctives fixes que l'état de choc peut transformer en éléments histiocytaires. Cette réaction tissulaire considérée surtout dans les pays de langue allemande comme répondant à un type spécial d'inflammation allergique est la réponse du mésenchyme tout entier, sensibilisé par l'introduction d'un réactogène suivant le terme créé par *Tzanck*. En effet, la lésion rhumatismale décrite plus haut n'a pas seulement son siège dans le myocarde mais partout où l'on trouve dans le corps des tissus de même origine embryonnaire.

Les auteurs français *Duvoir*, *Pollet* et de *Cursay* purent suivre dans un cas de myocardite rhumatismale la transformation du nodule d'Aschoff et proposèrent de nommer lésion d'Aschoff-Klinge la lésion nodulaire à ses différents stades, réservant le nom de nodule d'Aschoff pur au stade *productif* proprement dit.

Ainsi donc *Klinge* démontra que le nodule d'Aschoff répond à un type spécial d'inflammation, l'inflammation allergique: réponse du mésenchyme à l'action de réactogènes quelconques. Le nodule d'Aschoff n'apparaît donc plus comme la réaction spécifique du tissu mésenchymateux au virus du rhumatisme aigu ainsi qu'on le croyait jusqu'ici, mais comme la réaction de ce tissu à des causes multiples dont certaines ne sont pas de nature microbienne mais de nature protéique.

Mais l'allergie peut passer par différents stades qui vont de l'anergie à l'hyperergie. Le nodule d'Aschoff serait selon *Klinge*, la réaction hyperergique à une infection de nature non spécifique. Toutefois, pour lui, le granulome du myocarde a quand même une spécificité relative en ce sens qu'on ne le trouve que dans quelques rares maladies infectieuses. Il n'a pas une forme classique bien déterminée, il varie suivant la place qu'il occupe dans l'organe et suivant l'organe où il est apparu. Un follicule tuberculeux reste un tubercule quelque soit l'organe sur lequel il s'est développé. Pour le nodule allergique il peut subsister quelques minimales différences qui laissent toutefois reconnaître dans les grandes lignes une parenté nette avec le type aschovien classique.

C'est dans le tissu interstitiel péri-vasculaire et de préférence dans le myocarde qu'il se voit avec le plus de netteté. Nous savons qu'il peut apparaître également dans les tissus péri-articulaires sous forme de nodule de Meynet avec des aspects cependant moins caractéristiques.

Nous pourrions nous demander pourquoi dans la tuberculose pulmonaire le myocarde est atteint de façon différente et réagit en produisant des lésions qui semblent éloignées l'une de l'autre dans leur morphologie. Nous croyons avec *Berger* qu'il faut admettre plusieurs formes d'infections tuberculeuses allergiques. Les causes de cette diversité doivent être recherchées dans les particularités de l'allergène qui peut varier soit quantitativement, soit qualitativement. D'après *Berger* en effet, l'infection paucibacillaire jouerait un grand rôle dans la genèse des formes exudatives et granulomateuses des réactions d'origine tuberculeuse. Ces lésions évolueraient en général de façon bénigne sans former de tubercules. La qualité du bacille devrait être aussi prise en considération. Certaines souches pourraient causer des tubercules, d'autres par contre uniquement une inflammation banale ou granulomateuse. Ces bacilles seraient

détruits sur place par des propriétés particulières de l'organisme qui provoqueraient une bactériolyse spécifique s'exerçant sur des bacilles peu virulents.

Que penser de la théorie de *Lewkowicz* sur la pathogénie du granulome ? Elle pourrait être admise pour le rhumatisme en tant qu'expression d'une tuberculose inflammatoire sans lésions évolutives typiques comme dans nos cas. La présence de formes différentes du même bacille dans un seul et même organisme nous semble peu plausible. Il nous paraît plus juste de penser à un état réactionnel différent, à une immunité spéciale du système musculaire cardiaque. Nous nous rapprochons ainsi de la théorie de *Klinge* et, avec lui, nous croyons que dans chaque infection il faut entrevoir les deux principes pathogéniques, celui de l'action primaire directe, mécanique, chimique du bacille qui agit comme corps étranger et celui indirect, allergique, qui agit à distance à la façon des infections focales. Dans le myocarde des tuberculeux, le tubercule serait provoqué par le bacille lui-même, tandis que c'est par un effet à distance en vertu du mécanisme allergène-allergie qu'il faudrait entrevoir la genèse du granulome. Cet effet à distance se ferait depuis les foyers pulmonaires par émission de substances toxiques dérivées du bacille de Koch qui joueraient le rôle allergène. *Masugi* et ses élèves en prouvant bactériologiquement la présence du bacille de Koch dans les granulomes d'aspect tuberculoïde nous laissent entrevoir même qu'il faudrait penser à une action du bacille sur place qui serait détruit facilement et qui émettrait secondairement des toxines.

Quel est d'autre part le rôle que jouent dans la pathogénèse du granulome les infections mixtes qui compliquent toute tuberculose pulmonaire caverneuse ? Nous savons que la caverne constitue un habitat naturel pour les microbes les plus répandus, mais nous ignorons encore tout de l'effet à distance de ces infections surajoutées. Ce sont là autant d'hypothèses qu'il nous semble permis de faire intervenir pour expliquer le mécanisme de l'histogénèse du granulome. Dans leur nombre, la théorie de *Klinge* nous semble la plus défendable parce que vérifiée par les épreuves biologiques. Grâce à elle nous pouvons maintenant tenir comme acquis que les infections diverses provoquées soit par des virus, soit par un bacille ou même par une albumine étrangère, peuvent déclencher la même réaction histologique au niveau des tissus qui ont entre eux une parenté embryologique. *Klinge* a posé des bases qui doivent servir à la médecine pour pénétrer plus profondément dans la physiopathologie et qui

peuvent donner, si ce n'est une explication certaine, du moins la théorie la plus plausible sur l'histogénèse du granulome aschovien.

### *Granulome rhumatismal et spécificité histologique.*

Si nous nous sommes appliqué à rechercher la granulomatose du myocarde des tuberculeux, ce n'était pas dans le but direct d'établir une relation de causalité entre la tuberculose et le rhumatisme polyarticulaire, mais pour situer la tuberculose dans le cadre général de l'infection et d'autre part pour démontrer la relativité de la notion de spécificité des granulomes. Si nous avons pu en expliquant sa pathogénèse, faire voir que le nodule type Aschoff peut survenir dans le myocarde des phtisiques, sans infection nouvelle, surajoutée, cet argument va nous permettre de mettre en doute la spécificité étiologique de la lésion puisque nous la trouvons au cours de maladies d'étiologies différentes et cela contre l'opinion de ceux qui voient dans le nodule une réaction tissulaire spécifique à un agent déterminé. Loin de nous l'idée de vouloir dénier toute spécificité aux granulomes inflammatoires typiques tels que le follicule tuberculeux, la gomme syphilitique par exemple. L'histologiste les reconnaîtra à la simple vue de leurs structures et le bactériologiste n'aura le plus souvent aucune peine à faire la preuve de leur agent causal spécifique. Cependant avec les données nouvelles de l'immunité, avec l'étude moderne des processus infectieux nous sommes arrivés à la conviction que le noeud du problème dans l'infection rhumatismale et sans doute aussi dans la tuberculose ne réside plus essentiellement dans le germe lui-même, mais bien dans l'état réactionnel des tissus au milieu desquels se développe l'infection.

Cette constatation est particulièrement typique pour le rhumatisme articulaire où, devant la diversité des germes incriminés, il fallait trouver le facteur pathogénétique capable de reproduire toujours la même lésion. Si la théorie de *Klinge* a été vivement combattue, c'est qu'elle s'attaquait à une série de dogmes de la pathologie du rhumatisme comme maladie infectieuse à germe déterminé. Dès maintenant il faut faire une place à l'inflammation allergique décrite par *Klinge*, et c'est à elle que nous avons attribué l'apparition du granulome aschovien dans le myocarde des tuberculeux. Ce granulome apparaissant au cours d'une infection tuberculeuse, nous sommes en droit de nous demander si son caractère

de spécificité peut encore être soutenu. Nous irons même plus loin et nous nous demanderons avec *Roulet* s'il existe encore des tissus de granulation caractéristiques pour certains bacilles ou bien si les réponses tissulaires différentes ne sont pas uniquement fonction de l'état de réaction de l'organisme. Nous choisirons un moyen terme entre ces deux éventualités en laissant subsister dans leur spécificité les images pathognomoniques, de certaines infections tout en admettant que ces mêmes infections peuvent aussi faire apparaître des images sans spécificité morphologique. En effet, les deux facteurs de formation histologique, à savoir le bacille et l'état réactionnel du terrain, intriquent si souvent leurs images qu'il devient difficile de faire la part de chacun d'eux dans la réaction histologique. Pour la tuberculose typique, la lésion inflammatoire est si caractéristique et la preuve bactériologique si nette qu'il est impossible de mettre en doute son étiologie. Le tubercule ou follicule tuberculeux a toujours prévalu comme le prototype des granulomes spécifiques et l'on peut le maintenir comme tel quand bien même il soit difficile parfois au pathologiste de le distinguer de la gomme syphilitique. L'épreuve bactériologique sera dès lors déterminante et nous jugeons utile d'insister sur ce point. L'image anatomopathologique typique est conditionnée selon nous par une action directe du bacille sur place, tandis que dans le granulome d'Aschoff-Klinge, qui apparaît au cours d'affections diverses, nous donnons la prédominance au terrain et à son état réactionnel. Nous sommes donc en droit de ranger le rhumatisme polyartculaire dans le groupe nosologique où le rôle de l'agent s'efface devant celui du terrain et où ce n'est pas la spécificité de l'agent causal mais bien la réaction individuelle de l'organisme contre l'introduction d'un antigène spécifique ou non spécifique qui détermine le syndrome histologique. Dès lors la spécificité du granulome aschovien nous semble fortement réduite puisqu'il est peut-être la réponse tissulaire à l'attaque d'agents différents, dont le bacille de Koch qui jouerait dans ce cas le même rôle que le streptocoque ou une albumine étrangère. D'autre part si l'étude morphologique des lésions ne nous permet plus de ranger de façon absolue le rhumatisme parmi les maladies spécifiques, l'étude clinique elle aussi parle peu en faveur de cette spécificité. Le rhumatisme ne montre pas le type d'une infection aiguë à coque unique, mais plutôt le type d'une infection focale évoluant par poussées, avec germes différents.

Nous conserverons une certaine relativité de spécificité à la lésion nodulaire du fait qu'elle ne survient chez l'homme que dans

certains cas déterminés. D'autre part existe-t-il une parenté entre ce granulome et le granulome tuberculeux? Les auteurs japonais semblent admettre le fait et prétendent même avoir trouvé des formes de passage entre le granulome aschovien et le tubercule typique. Pour notre part nous ne serons pas aussi catégorique et il nous semble plus plausible de faire marcher l'évolution des lésions une fois jusqu'au nodule aschovien, l'autre jusqu'au follicule tuberculeux. Cette différence d'évolution nous l'expliquerons par le mécanisme pathogénique différent. Dans le tubercule nous voyons le résultat de l'action du bacille sur place comme corps étranger. dans le granulome aschovien la réaction allergique de l'organisme à l'action prolongée des toxines tuberculeuses émises dans les foyers pulmonaires. Si la lésion granulomateuse et le follicule tuberculeux peuvent accuser une certaine parenté nous le devons sans doute au même processus biologique de défense. à savoir la mise en action du système mésenchymateux histiocytaire contre l'attaque d'agents nuisibles: coques, virus ou toxines. Cette façon identique et limitée de réagir doit nous faire penser qu'il peut exister des analogies de structure si frappantes dans beaucoup de granulomes dits spécifiques qu'il devient quelquefois difficile de les distinguer si l'on n'a pas la preuve bactériologique de l'agent causal.

Nous pourrions donc rejeter définitivement la notion même des inflammations spécifiques. Il est plus sage pourtant de la conserver. car elle rend d'éminents services. Mais il faut lui apporter un correctif à savoir qu'une structure granulomateuse donnée n'est qu'une des possibilités évolutives, un „accident évolutif“ d'une lésion qu'auraient déclanchée soit l'agent bactérien ou parasitaire causal. soit la réaction du mésenchyme allergisé. soit peut-être aussi les deux à la fois. Ainsi le B. K. pourra faire une lésion folliculaire – le tubercule classique qui sera spécifique – mais il pourra faire aussi dans le même organisme le nodule aschovien qui deviendra de ce fait spécifiquement tuberculeux lui aussi. Spécificité donc. mais spécificité qui n'a plus rien d'absolu, qui est relative.

### *Résumé.*

L'auteur a recherché dans le myocarde des tuberculeux pulmonaires les nodules inflammatoires que des Japonais y ont découverts. Il les a trouvés et discute leur nature et leur signification.

Il distingue entre le nodule d'Aschoff-Klinge typique et les granulomes plus ou moins aschoviens ou tuberculeux et tente d'expliquer leurs différences par l'action d'une part du BK, d'autre part de ses toxines. Il arrive à la conclusion que la spécificité des granulomes inflammatoires n'est que relative.

### *Zusammenfassung.*

Der Verfasser hat in der Herzmuskulatur von an Lungentuberkulose Verstorbenen systematisch nach entzündlichen Granulomen gesucht, wie sie von den Japanern entdeckt worden sind. Zu unterscheiden sind die typischen Aschoff-Klinge'schen Knötchen und die Granulome, die den Rheumaknötchen und Tuberkeln mehr oder weniger ähnlich sind. Es wird versucht, die verschiedene Struktur dieser Granulome mit einer unterschiedlichen Reaktion auf den Tuberkelbazillus einerseits, auf die Tuberkulotoxine anderseits zu erklären. Die histologische Spezifität dieser Granulome ist keine absolute.

### *Riassunto.*

L'autore ha ricercato nel miocardio dei tubercolotici polmonali i noduli infiammatori che vennero descritti dai Giapponesi. Avendoli riscontrati ne discute la loro natura e significato. Egli li distingue tra il nodulo di Aschoff-Klinge tipico ed il granuloma più o meno aschoviani ou tubercolotici e tenta di spiegare la loro differenza nella azione prodotta dal bacillo di Koch e delle sue tossine. La sua conclusione è che la specificità del granuloma flogistico è molto relativa.

### *Summary.*

The musculature of the heart has been investigated in fatal cases of tuberculosis looking for nodules such as have been found by Japanese. It is essential to differentiate between the typical Ashoff-Klinge nodules and those nodules which are more or less similar to the nodules in rheumatism and to miliary tubercles. An attempt has been made to explain the difference in the structure due to a different response to the tubercle bacillus and to its toxins. There is no definite histological characteristic attached to the nodules.

## LITTERATURE

- Aschoff, L.*: Pathologische Anatomie. Jena 1919, 4. Edition. — *Aschoff, L.*: „Zur Myokarditisfrage“. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 8. Tagung 1904, p. 46. — *Aschoff, L.*: D. Med. Wschr. Nr. 1, 1934. — *Aschoff, L.*: Zbl. allg. Path. und path. Anat. 67, 386, 1937. — *Aschoff, L.* und *S. Tawara*: Die heutige Lehre von den pathol. anat. Grundlagen der Herzschwäche. Jena 1906. — *Besançon, F., M. P. Weil, J. Delarue et V. Ounaski*: Presse méd. Nr. 34, 1932. — *Berger, W.*: Ergeb. inn. Med. und der Kinderheilk. 53, 253, 1937. — *Brockhausen, K.*: Virchow's Arch. 274, 302, 1930. — *Burnand, R.*: Les syndrômes d'imprégnation tuberculeuse. Masson et Cie., Paris 1938, p. 112. — *Chartier, M.*: Revue de la Tuberculose 1904, p. 41. — *Clawson, B. J.*: Archives of Pathol. 32, 760, 1941. — *Cobet, R.*: Tuberkulose und Kreislauf. Urban und Schwarzenberg, Wien 1941. — *Czernay, W.*: Zschr. Tbc. 75, 35, 1936. — *Chiari, H.*: Die pathologische Anatomie des akuten Rheumatismus. Sammlung des Rheumatismus. Bd. 5. Steinkopff, Leipzig 1938. — *Duvoir, M., Pollet et Mlle de Cursay*: Bull. Soc. méd. de Paris, 1, 562, 1935. — *Eggers, P.*: Münch. Med. Wschr. Nr. 35, 1940, p. 954. — *Fahr, Th.*: Erg. inn. Med. und der Kinderheilk. 54, 1938. — *Fahr, Th.*: Virchow's Arch., 232, 134, 1921. — *Fiessinger*: Arch. méd. exp. und anat. pathol. 18, 141; cité dans Zbl. inn. Med. 1907, p. 785. — *Franz, G.*: Münch. med. Wschr. Nr. 49, 1938, p. 1933. — *Franz, G.*: Beitrag zur Frage der tuberkulösen Genese des spezif. Rheumatismus: Cité dans: Zbl. f. d. ges. Tbk.-forsch. 50, 158, 1940. — *Fränkel*: Verh. dtsh. pathol. Ges. 1914, 475. — *Frey, W.*: Die Herz- und Gefäßkrankheiten. J. Springer Berlin 1936, p. 257. — *Gadrat, J.*: Ann. d'Anat. pathol. 15, 1938. — *Geipel, P.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 85, 74, 1906. — *Gräff, S.*: Dtsch. med. Wschr. 53, 708, 1927. — *Gräff, S.*: Pathologische Anatomie und Histologie. des Rheumatismus infectiosus. Rheumaprobleme. Bd. 1, Leipzig. Thieme 1929. — *Gouley, B. A., S. Bellet und M. Mc. Millan*: Arch. int. Med. 51, 244, 1933. — *Guidizi, S.*: Ricerce sistematiche sui granulomi simil-rheumatici nel miocardio dei tubercolosi: cité dans Zbl. f. d. ges. Tbk.-forsch. Bd. 52, 533, 1940. — *Hollmann, W.*: Die Grundlagen der neuzeitigen Tuberkulose-therapie im Rahmen der allgemeinen Therapie innerer Erkrankungen. Tbc. Bibliothek Nr. 65. J. A. Barth, Leipzig 1937. — *Huebschmann*: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin 1928. — *Huebschmann*: Grundzüge der allgemeinen Krankheitslehre. Verlag Barth 1942. — *Huzella*: Virchow's Arch. 213, 1913. — *Huzella*: Verh. dtsh. path. Ges. 1914, 470. — *Kaufmann*: Spezielle pathologische Anatomie Bd. II. Berlin 1922. — *Ickert*: Allergie und Tuberkulose. Thieme 1940. — *Klinge*: Der Rheumatismus. Erg. allg. Pathol. und pathol. Anat. 27, 1933. — *Klinge*: Münch. med. Woch. 1943, Nr. 1 et 2, p. 28. — *Letulle, M.*: Anatomie pathologique. Masson & Cie. 1931. T. 1, p. 414. — *Letulle, M., F. Besançon et Mathieu-Pierre Weil*: Ann. de Méd. 19, 117, 1926. — *Lanza, G.*: Über das Vorkommen der Aschoff'schen Knötchen in dem Myokard von Tuberkulösen. Cité dans: Zbl. allg. pathol. und path. Anat. 78, 246, 1942. — *Lewkowicz, K.*: Presse méd. Nr. 30, 1939. — *Lubarsch*: (Henke-Lubarsch) Handbuch der spez. path. Anat. Berlin 1929. Bd. II. p. 436. — *Lüscher*: Schw. med. Woch. 1921, p. 1156. — *Loewe et Lenke*: J. exper. Med. 71, 89, 1940. — *Marchand*: Die örtlichen reaktiven Vorgänge. Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl und Marchand, Bd. 4, Abt. 1. — *Masugi, S., Murasawa et Yä-Shu*: Virchow's Arch. 299, 426, 1937. — *Masugi, M., S. Murasawa et Yä-Shu*: Trans. soc. pathol. jap. 26, 60, 1936. — *Masugi, M., Y. Tomizuka,*

Y. Sato, et S. Murasawa: Trans. soc. pathol. jap. 23, 533, 1933. — Ozawa, M.: Trans. soc. pathol. jap. 28, 230, 1938. — Müller, v.: Münch. med. Woch. 1933, 1, 49. — Nicod, J. L.: Revue méd. de la Suisse romande, 1942, p. 65. — Pagel, W.: Erg. der ges. Tbc.-forsch. 5, 1933. — Pfeil, K.: Beitr. zur Klin. der Tbk. 90, 560, 1937. — Pio, A. et L. Morenas: Tuberculose cardiovasculaire. Dorin & Cie., Paris 1930. — Poncet et Leriche: La tuberculose inflammatoire, Paris 1902. — Pontet, P.: Contribution à l'étude du coeur chez les tuberculeux. Presse méd. 24 mai 1931. Soutenance de thèses. Toulouse. — Pierre, Alph.: Schw. med. Woch. 1941, Nr. 30, p. 882. — Poynton: cité dans Annales de méd. 19, 118, 1926. Reitter und Löwenstein: Münch. med. Woch. 1930, Nr. 36, 1522. — Reitter und Löwenstein: Wien. med. Wschr. 1932, Nr. 10. — Romberg: cité dans Virchow's Arch. 299, 1937. — Rössle: Verh. dtsch. path. Ges. 1924. — Roulet: Annales d'anat. path. et d'anat. norm. 8, 359, 1931. — Roulet: Schw. med. Wschr. Nr. 51, 1938, p. 3. — Schmorl: Verh. dtsch. path. Ges. 1914, 474. — Stotzer: Schw. med. Wschr. 1938, Nr. 24, p. 693. — Tilp: Verh. dtsch. path. Ges. 17, 469, 1914. — Töppich: Virchow's Arch. 249, 420, 1924. — Tsuruoka, S.: Trans. soc. path. jap. 30, 669, 1940. — Verne, J. et P. L. Violle: Presse méd. 1937, Nr. 45, p. 883. — Wätjen: Verh. dtsch. path. Ges. 1921, p. 223. — Yä-Shu: Trans. soc. path. jap. 28, 218, 1938. — Yä-Shu et Masugi, M.: Trans. soc. path. jap. 27, 332, 1937.





